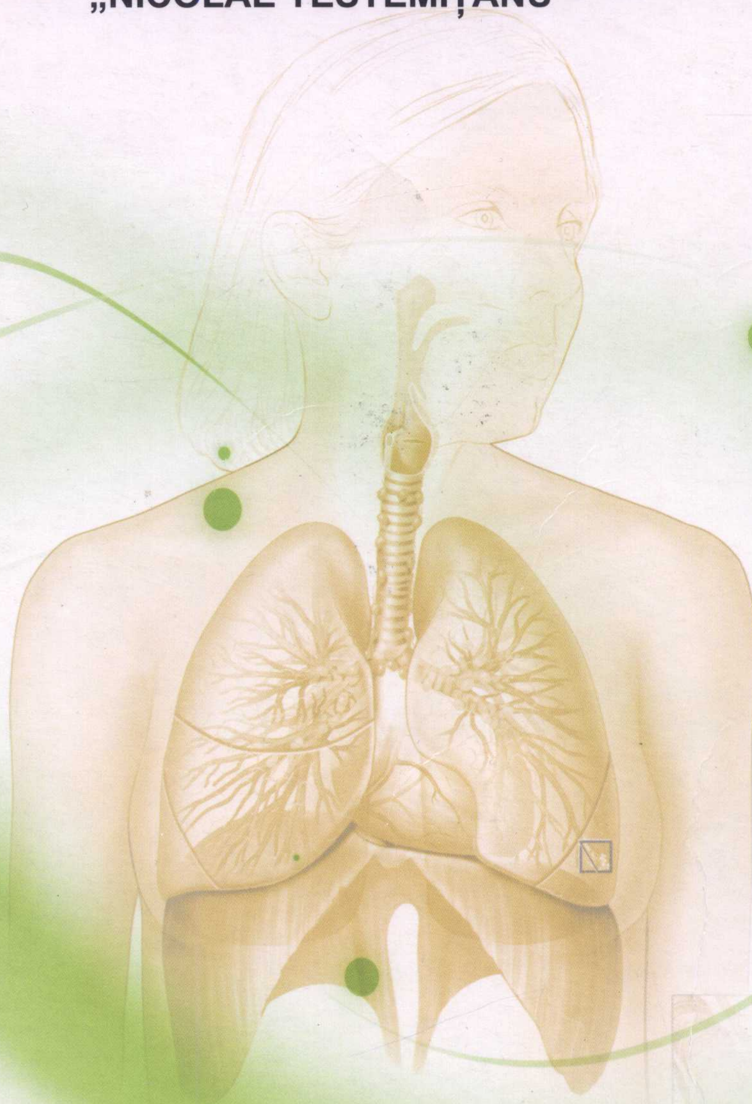
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”



# FTIZIOPNEUMOLOGIE

## GHID

pas
we act today for tomorrow's future!

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIŢANU"

# FTIZIOPNEUMOLOGIE

## GHID



Chişinău
2008

CZU: 616.24.-002.5:616-074

Aprobat la Comisia ştiinţifico-metodică de profil Medicina Internă a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

**Ghid realizat de:**

| | |
|---|---|
| **Aurelia Ustian** | Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" Catedra Pneumoftiziologie |
| **Valentina Vilc** | Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" Catedra Pneumoftiziologie |
| **Stela Kulciţkaia** | Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" Catedra Pneumoftiziologie |
| **Valeriu Crudu** | IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc" Laboratorul microbiologia şi morfologia tuberculozei |
| **Alexandru Zbanţ** | Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" Catedra Pneumoftiziologie |

Lucrarea dată este elaborată în conformitate cu cerinţele didactice actuale ale pedagogiei şi corespunde cu planul de studii şi programa analitică la Ftiziopneumologie pentru studenţii Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu".

**Recenzenţi oficiali:**

| | |
|---|---|
| **Sergiu Matcovschi** | Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" |
| **Dmitri Sain** | IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc" |

Aceasta ediţie a apărut datorită suportului proiectului "Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova", implementat de Centrul pentru Politici şi Analize în Sănătate şi finanţat de Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei şi Malariei.

# CUPRINS

# Abrevieri

| Nr | Abrevieri | Denumire deplină |
|---|---|---|
| 1. | ABG | Antibiograma |
| 2. | BAAR | Bacili Acido-Alcoolo-Rezistenti |
| 3. | BMRC | Consiliul medical britanic de cercetare |
| 4. | BSC | Biosafety cabinet |
| 5. | CR | Cameră de recoltare a produselor patologice |
| 6. | CSB/BSB | Cabinet de Securitate Biologică / Boxă de Securitate Biologică |
| 7. | DOT | Tratament direct observat |
| 8. | DOTS | Direct Observed Treatment Short course, eng |
| 9. | DOTS Plus | Strategia OMS pentru controlul tuberculozei multirezistente |
| 10. | HIV | Virusul Imunodeficienței Umane |
| 11. | IFP | Institutul de Ftiziopneumologie |
| 12. | IRA | Infecția respiratorie acută |
| 13. | IUATLD | International Union Against Tuberculosis and Lung Disease |
| 14. | LAM | Lipoarabinomananul |
| 15. | LJ | Lowenstein-Jensen |
| 16. | LNR | Laborator Național de Referință |
| 17. | MBT | Mycobacterium tuberculosis |
| 18. | MDR TB | Tuberculoza multirezistentă |
| 19. | MNTB/NTBM | Micobacterii non-tuberculoase/ non-tuberculosis mycobacteria |
| 20. | MOTT | Mycobacteria Other Than Tuberculosis, eng |
| 21. | MS | Ministerul Sănătății |
| 22. | OMS | Organizația Mondială a Sănătății |
| 23. | PCR | Reacție de polimerizare în lanț |
| 24. | PKC | Proteinkinaza C |
| 25. | PNCT | Programul Național de Control al Tuberculozei |
| 26. | SCCTB | Simptoame clinice caracteristice tuberculozei |
| 27. | SIDA | Sindromul Imunodeficienței Umane |
| 28. | TB | Tuberculoza |
| 29. | TNFα | Tumor necrosis factor-alpha |

# Abrevieri ale preparatelor antituberculoase

| Abrevieri | Denumire deplină |
|---|---|
| Am | Amicacină |
| Amx/Cv | Amoxillina clavunalat |
| Cfx, CPX, Q | Ciprofloxacină |
| Cfz | Clofazimină |
| Clr | Claritromicină |
| Cm | Capreomicină |
| Cs | Cicloserină |
| E, Emb | Etambutol |
| Eto, Etm, Et | Ethionamidă |
| Gfx, Gati | Gatifloxacină |
| H, Hin | Izoniazidă |
| Km | Kanamicină |
| Lfx | Levofloxacină |
| Lzd | Linezolid |
| Mfx, Moxi | Moxifloxacină |
| Ofx, O | Ofloxacină |
| P, Z, Pzm | Pirazinamidă |
| PAS | Acid para-aminosalicilic |
| Pto, Ptm | Prothionamidă |
| R, RMP | Rifampicină |
| RFB | Rifabutin |
| S, Sm | Streptomicină |
| Thz | Tiacetazonă |
| Th | Tiosemicarbazon |
| Trd | Terizidon |
| Vi | Viomicină |

# Definiții

| Denumire | Definiția termenilor |
|---|---|
| **Abandon** | Un pacient care nu a mai luat medicația pe o perioadă mai lungă de 2 luni. |
| **Bacili Acido-Alcoolo-Rezistenți (BAAR)** | micobacterii care rămân impregnate cu coloranți anilinici după ce au fost colorate şi spălate într-o soluție acidă; acestea includ micobacterii tuberculoase şi non-tuberculoase; pot fi detectate la examen microscopic |
| **Caz nou (tuberculoză)** | Un pacient care nu a mai luat niciodată tratament antituberculos sau care a luat droguri antituberculoase mai puțin de 1 lună. |
| **Profilaxie medicamentoasă antituberculoasă** | Regimurile de medicamente antituberculoase folosite în prevenirea TB la persoanele neinfectate, dar care au risc înalt de a dezvolta TB (de exemplu, copiii sau persoanele cu HIV/SIDA care locuiesc cu pacienți care au frotiuri de spută pozitive). |
| **Rezistență primară antituberculoasă** | - se constată la bolnavii cazuri noi care în trecut nu au primit în mod sigur tratament antituberculos. |
| **Rezistență secundară sau achiziționată antituberculoasă** | apare în procesul tratamentului TB, de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament şi al greşelilor în utilizarea preparatelor; al întreruperilor de tratament ş.a. Rezistența secundară se apreciază după 1 lună tratament la bolnavii cazuri noi sau la bolnavii tratați anterior - recidive, reactivări. |
| **Tratament preventiv (Chimioprofilaxie)** | Tratamentul persoanelor cu risc mărit de tuberculoză care nu au semne sau simptoame clinice sau radiologice de tuberculoză activă şi care are scopul de a preveni dezvoltarea bolii. Drogul folosit curent în profilaxie este izoniazida, în doză 5 mg/kc/zi, administrat pe 6-12 luni |
| **Tratament standard** | Tratamentul pe o perioadă medie de 6-8 luni bazată pe asocierea a cel puțin 4 medicamente majore (izoniazida, rifampicina, pirazinamida şi etambutolul {streptomicina}), administrate pe o perioadă de 2-3 luni în timpul fazei intensive a tratamentului şi urmată de asocierea a cel puțin 2 medicamente administrate pe o perioadă de 4-6 luni în timpul fazei de continuare. |
| **Tratament antituberculos adecvat** | O combinație de mai multe droguri antituberculoase care şi-a demonstrat capacitatea de a omorî micobacteria în organism şi de a converti bolnavul la bacteriologie (microscopie şi cultură) negativă, constant pentru mai mulți ani. Faza de atac a regimurilor recomande de OMS durează 2 luni (3 luni la retratament), iar faza de continuare durează de la 4 la 6 luni (în funcție de forma bolii). |
| **Conversie a frotiului de spută** | - rezultatul negativ al microscopiei frotiului de spută la sfârşitul fazei intensive a tratamentului la pacienții care au avut inițial frotiu de sputa TB pozitiv |
| **DOT** | Tratament sub directa observare - reprezintă o strategie de tratament în care un cadru medical instruit în mod specific supraveghează pacientul în timp ce acesta/aceasta îşi înghite medicamentele. |
| **DOTS** | Strategia OMS în controlul tuberculozei. O combinație de cinci componente tehnice şi manageriale care asigură disponibilitatea unei rețele de diagnostic şi tratament uşor accesibile în rândul populației şi care pune accentul pe un management de calitate al programului bazat pe responsabilitate, supervizare şi evaluare trimestrială a depistării cazurilor şi a analizei de eşantion a rezultatelor tratamentului. |
| **Eşec (rezultat al tratamentului)** | Pacientul a fost înregistrat în una din următoarele categorii (rezultat al tratamentului): bolnav pulmonar BK-pozitiv la microscopie care a rămas BK-pozitiv la microscopie la 5 luni de tratament; bolnav pulmonar BK(-), dar care a devenit BK(+) la sfârşitul a 2 luni de tratament antituberculos |
| **Hemoptizie** | Expectorația sângelui odată cu tusea. |
| **Incidență** | Numărul cazurilor noi de boală apărute la o populație definită pe parcursul unei perioade de timp specificate (de obicei, un an). |
| **Monitorizare** | Acțiune de observație strictă sau control de rutină. |

| | |
|---|---|
| **Monitorizare a tratamentului** | Un sistem de urmărire continuă a tratamentului şi a răspunsului la tratament. Acest sistem include descrierea tratamentului, modificările acestuia, detaliile aderării la tratament, ale modificării stării clinice şi efectelor adverse ale medicamentelor, precum şi teste de laborator, inclusiv microscopia sputei şi alte teste de evaluare a răspunsului la tratament. |
| **Monorezistenţă** | Rezistenţa la un singur preparat |
| **Multidrogrezistenţă (MDR)** | Chimiorezistenţa la izoniazidă şi rifampicină, asociată sau nu cu rezistenţa la alte medicamente |
| **Mycobacterium tuberculosis** | Bacteria ce cauzează tuberculoza. M.tuberculosis hominis, M.bovis şi M.microti constituie M.tuberculosis complex. |
| **Polirezistenţă** | Rezistenţa la 2 sau mai multe preparate (excluzând combinaţia Rifampicină +izoniazidă) |
| **Prevalenţă** | numărul total de persoane cu TB evolutivă, raportat la 100 000 de locuitori, calculat pe o perioadă concretă de timp (de.ex. 1 an). |
| **Probă de spută** | Material expectorat prin tuse din căile respiratorii şi folosit pentru examen bacteriologic. |
| **Probă pe loc** | O probă de spută care este colectată pe loc atunci când un pacient este suspectat de a avea tuberculoză. Proba este colectată sub supravegherea unui lucrător sanitar. |
| **Recidivă** | Un pacient care a fost tratat anterior pentru tuberculoză şi considerat vindecat de către un medic specialist, dar în prezent este BK- pozitiv în microscopie. |
| **Registru de tuberculoză** | Registrul de înregistrări folosit pentru urmărirea bolnavilor de tuberculoză care primesc tratament într-un teritoriu |
| **Rezistenţă** | Creştere pe tubul cu preparate antituberculoase asemănătoare cu aceea de pe tubul martor. |
| **Sensibilitate** | Absenţa creşterii sau dezvoltarea a mai puţin de 20 colonii pe tuburile cu preparate antituberculoase. |
| **Stoc de rezervă** | O cantitate suplimentară a stocului păstrat la nivel central, regional sau judeţean pentru a asigura tuturor pacienţilor primirea drogurilor prescrise pe întreaga durată a tratamentului. |
| **Transfer de la** | Un pacient care a fost transferat în teritoriu de la alt district. |
| **Transfer la** | Un pacient care a fost transferat în alt district |
| **Tratament după "abandon"** | Un pacient care îşi reia tratamentul antituberculos după ce l-a întrerupt timp de mai mult de 2 luni. |
| **Tratament Empiric** | fără TS efectuat, regim adaptat pentru fiecare bolnav |
| **Tratament individual** | bazat pe rezultate test sensibilitate la preparate linia I şi II |
| **Tratament standardizat** | să nu se confunde cu Test la Sensibilitate (TS). Regim medicamentos standard la toţi pacienţii |
| **Tuberculoză** | Reprezintă o boală infecţioasă cauzată de M.tuberculosis (sau - mai puţin frecvent - M. bovis sau M. africanum). Este caracterizată prin formarea leziunilor în orice ţesut al corpului, dar mai ales la plămâni. |
| **Tuberculoză extrapulmonară** | TB organelor, altele decât plămânii şi ganglionii hilari (de ex.,TB pleurei, a ganglionilor limfatici periferici, abdominală, a tractusului genito-urinar, a rinichilor, a pielii, a articulaţiilor şi oaselor, a meningelor). Pentru diagnostic este necesară o cultură micobacteriană pozitivă din produs prelevat din sediul extrapulmonar sau dovezi histologice şi/sau clinice corespunzătoare unei tuberculoze active, precum şi decizia unui medic specialist de instituire a chimioterapiei antituberculoase. |
| **Tuberculoză pulmonară** | TB afectează parenchimul pulmonar. Afectarea atât pulmonară cât şi exptrapulmonară e diagnosticată ca TB pulmonară. Afectarea izolată a laringelui, traheii sau a bronhiilor principale, lipsită de afectarea pulmonară trebuie să fie considerată TB extrapulmonară. |

# INTRODUCERE

Conform datelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) 1/3 din populaţia globului este infectată cu *M.tuberculosis*. Tuberculoza rămâne a fi şi astăzi un pericol de sănătate publică pentru cea mai mare parte a populaţiei planetei, fiind o boală cu o morbiditate şi o letalitate ridicată. Tuberculoza este a doua maladie printre bolile infecţioase ce duc la mortalitatea adulţilor, numărând anual în lume aproximativ 2 milioane de decesuri. În acest context, OMS a declarat tuberculoza o urgenţă globală.

Cauzele care au contribuit la creşterea bruscă a indicilor epideometrici ai acestei infecţii în majoritatea ţărilor sunt multiple: diminuarea rezistenţei generale a sănătăţii, radiaţia, poluarea mediului înconjurător, migraţia, infecţia HIV/SIDA ş. a.

În Republica Moldova incidenţa şi mortalitatea tuberculozei s-a majorat de 3-4 ori din anul 1990 până în prezent. Republica Moldova este printre ţările cele mai afectate de tuberculoză din Europa. În ţară este introdusă strategia DOTS, care stă la baza Programului Naţional de control şi profilaxie a tuberculozei. Depistarea şi diagnosticul pacienţilor cu tuberculoză este efectuat de mai mulţi lucrători medicali din domeniul ocrotirii sănătăţii, dar preponderent de către medicina primară (medicii de familie) şi serviciul ftiziopneumologic.

Pregătirea studenţilor la medicina de familie şi a celorlalţi specialişti în pneumoftiziologie este îndreptată spre însuşirea programului consolidat în cadrul Universităţii de Medicină.

Ghidul de faţă cuprinde într-o formă integrală toate aspectele ce ţin de problemele ftiziologiei pulmonare. Materialul expus în acest ghid corespunde cerinţelor actuale prevăzute de programul universitar de studii şi poate fi utilizat ca material didactic pentru instruirea cadrelor universitare şi postuniversitare în controlul tuberculozei la catedra de Pneumoftiziologie a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie. Ghidul prezintă interes şi pentru alţi specialişti care sunt preocupaţi de problemele contemporane în tuberculoză şi în special de metodele contemporane de depistare şi diagnostic, tratament, monitorizare şi supraveghere epidemiologică a tuberculozei. Lucrarea dată va putea fi ulterior modificată şi adaptată la cerinţele curente ale instituţiilor de învăţământ de profil, reieşind din evoluţia situaţiei epidemice a tuberculozei, cât şi pe măsura acumulării de noi informaţii privind metodele de diagnostic, profilaxie şi tratament ale acestei infecţii.

Suntem convinşi că lucrarea de faţă nu realizează pe deplin nici intenţiile autorilor, nici exigenţele cititorilor. Am considerat, totuşi, că apariţia sa este mai importantă decât eventualele imperfecţiuni pe care le cuprinde. De aceea vom fi îndatoraţi celor care vor contribui prin sugestii la îmbunătăţirea unei viitoare ediţii.

**Povara globală a TB** (Datele estimative "Global TB Control Surveillance, WHO Report, 2007")

- 1/3 din populaţia globului este infectată de bacilul tuberculozei;
- Tuberculoză cazuri noi -9.2 mln (140 la 100.000); din care 4.1 mln microscopic pozitivi
- Prevalenţa tuberculozei constituie 14.4 milioane (245 la 100.000 populaţie)
  - Mortalitatea -1.7 mln (28 la 100.000), dintre care 200 mii pacienţi cu co-infecţia TB/HIV
  - Tuberculoză multirezistentă -500mii pacienţi; 350,000 pacienţi cu coinfecţie TB/HIV
- În ţările în curs de dezvoltare:
  - 95% din cazurile estimate
  - 98% din decese

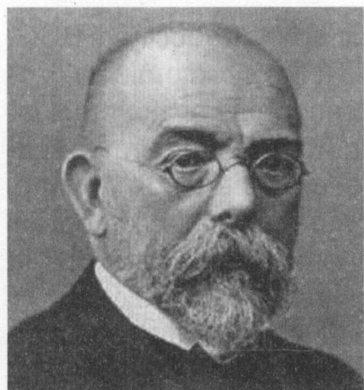
# 1. ISTORICUL TUBERCULOZEI

**Definiția.** Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă de lungă durată cu afectarea întregului organism, cu o localizare preponderent pulmonară.

Cunoscută din antichitate, tuberculoza este atestată pe scheletele mumiilor faraonilor egipteni cu 3000 ani înaintea erei noastre. Cunoştinţele despre tuberculoză sunt legate de descrierile clinice ale lui Hipocrate, Avicenna, Galen. Hipocrate a descris formele avansate de tuberculoză care se manifestau prin febră, inapetenţă, scădere ponderală, transpiraţii nocturne, astenizare. Boala a fost numită “ftizie”, de la cuvântul grec “phthizis”, ceea ce înseamnă topire, slăbire somatică. Această etapă empirică a durat până în secolul X1X, când a început să se dezvolte etapa anatomo-morfologică. Primii savanţi care au descris unitatea morfologică a procesului tuberculos au fost savanţii francezi Bayle şi Laennec (1781-1826) care au numit-o “tuberculum” în limba latină, fapt ce a dat numirea bolii - tuberculoza. Neştiind că tuberculoza este o boală infecţioasă ambii savanţi nu s-au protejat şi au a decedat din cauza acestei maladii. Laennec a mai descoperit stetoscopul şi metoda de auscultaţie în medicină.

În a. 1865 medicul militar francez J.Villemin demonstrează experimental pe animale caracterul infecţios al tuberculozei şi pericolul contagios al bolnavilor.

Însă cea mai mare descoperire avea să fie efectuată de către savantul german Robert Koch a agentului patogen al tuberculozei la 24 martie 1882, care a pus bază etapei bacteriologice în dezvoltarea cunoştinţelor despre această boală.



Robert Koch a stabilit cauza bacterială a mai multor boli infecţioase şi a descoperit microorganismele care cauzează antraxul (1876), infectarea rănilor (1878), tuberculoza (1882), conjunctivita (1883), holera (1884) şi alte boli. A fost profesor la Universitatea din Berlin din 1885 până în 1891 şi şef al Institutului de Boli Infecţioase (pe care l-a fondat tot el), din 1891 până în 1904. În cursul cercetărilor sale bacteriologice pentru guvernul german şi pentru cel englez, a călătorit în Africa de Sud, India, Egipt şi în alte ţări. Cu această ocazie, el a facut studii valoroase cu privire la boala somnului, malarie, ciuma bubonică, lepra şi alte boli. Pentru contribuţiile lui la studiul infecţiei tuberculoase, Koch a primit in 1905 Premiul Nobel pentru Fiziologie/ Medicina.

**◄ Robert Koch**

In a.1890 R. Koch propune omenirii tuberculina şi pune baza dezvoltării etapei alergologice în diagnosticarea tuberculozei.

În a.1895 savantul german Conrad Rhoentgen descoperă razele “X”, iar metoda radiologică devine importantă în depistarea precoce a bolnavilor de tuberculoză.

Folosind tuberculina lui R. Koch savantul Von K.Pirquet (Viena) propune proba tuberculinică cutanată, iar în anul 1908 Charles Mantoux-proba tuberculinică intradermală, care este folosită şi astăzi în diagnosticarea tuberculozei la copii.

Pe parcursul a 13 ani 2 savanţi francezi (A.Calmette şi G.Guerin) efectuează treceri succesive pe medii de cultură (251) cartofi glicerinaţi şi bilă de bou tipul bovin de micobacterii şi în a. 1921 au adus la cunoştinţa omenirii crearea unui vaccin viu atenuat pentru vaccinarea contra tuberculozei.

Cele mai mari descoperiri în domeniul tratamentului tuberculozei au fost descrise în secolul XX. În a. 1943 savantul american I. S.A.Waksman a descoperit streptomicina. În a. 1949 a apărut un alt medicament antituberculos - acidul para-aminosalicilic (PAS).

În a. 1952 a fost descoperită **izoniazida** (hidrazida acidului izonicotinic). Izoniazida, streptomicina şi PAS au constituit în anii chimioterapiei “clasice” medicamentele esenţiale ale tratamentului. În perioada chimioterapiei clasice izoniazida a constituit medicamentul primar cu rol conducător (leading drug), în timp ce streptomicina şi PAS jucau rolul de “parteneri” ai izoniazidei, asociaţi în primul rând cu scopul de asigurare a prevenirii apariţiei chimiorezistenţei.

Această combinație a avut succes în tratament, însă partea rea consta în termenul lung de administrare (12 - 18 luni). Spre sfârşitul anilor 1960 chimioterapia a intrat în impas, rata vindecărilor devenise de 60-80%,iar cursul epidemiei tuberculoase nu se schimba radical.

La începutul anilor 1970 italienii au propus **rifampicina** şi astfel a început perioada "terapiei moderne".Odată cu apariția **pirazinamidei** şi apoi a **etambutolului** a fost deschisă calea către introducerea chimioterapiei "de scurtă durată" care contribuie la o eficacitate înaltă de tratament. Însă pe parcursul ultimilor decenii au apărut mulți factori ce provoacă o nouă criză a chimioterapiei antituberculoase.

În a. 1993, OMS, observând fenomenul de creştere a tuberculozei pe plan mondial, a declarat tuberculoza "o urgență globală".

Sfârşitul unei perioade de timp îndeamnă, întotdeauna, la analiza evenimentelor lăsate în urmă, dar duce cu gândul şi la perspective. Cu atât mai mult începutul unui secol impune meditația asupra fenomenelor sau acțiunilor care deja s-au produs, obligând însă şi la schițarea unor proiecte de viitor.

**Secolul XIX** a adus omenirii momentul benefic în care descoperirea bacilului tuberculozei a rezolvat problema etiologiei bolii şi a permis stabilirea contagiozității afecțiunii. Descoperirea bacilului tuberculozei la 24 martie 1982 de către Robert Koch a marcat o cotitură decisivă în precizarea diagnosticului de tuberculoză. Grație diagnosticului etiologic, devenit astfel posibil, s-a introdus ordine în această categorie nozologică în care până atunci erau incluse afecțiuni netuberculoase, dar care prezentau o simptomopatologie asemănătoare, în schimb fiind omise forme de tuberculoză mai benigne, ce nu corespundeau însă tabloului clinic de maladie "consumptivă".

**Secolul XX** aduce o revoluție terapeutică în tuberculoză odată cu apariția vaccinării BCG, urmată de descoperirea secvențială a antituberculoaselor de primă linie: streptomicina, izoniazida, etambutolul, rifampicina şi pirazinamida. Ulterior au fost descoperite şi alte medicamente antituberculoase, ultima grupă fiind cea a fluorochinolonelor. Acestea au permis, scăderea spectaculoasă a frecvenței bolii în țările dezvoltate pentru o lungă perioadă de timp, creând impresia că boala va fi învinsă. Sfârşitul secolului XX a fost marcat de ideea integrării tratamentului antituberculos într-un context de măsuri socio-economice, fapt ce a dus la constituirea unor strategii cuprinse în Programele Naționale de Control al Tuberculozei.

La începutul noului secol însă, nesiguranța şi frica au luat locul optimismului de care savanții dăduseră dovadă până atunci..Cauza acestei atitudini reprezintă de fapt "miezul" meditației asupra perspectivelor evoluției tuberculozei pe întregul glob.

**În secolul XXI** omenirea se confrunta cu o "nouă tuberculoză". Una dintre principalele caracteristici ale "noii" boli este oferită de asocierea sa cu infecția HIV şi apariția tot mai des a formelor de TB multirezistentă (MDR TB). Proporția cazurilor de tuberculoză apărute la HIV infectați a fost estimată pe glob la 14% pentru anul 2000, iar în țările Africii Subsahariene la 29%. S-a estimat că 2/3 din persoanele asiatice infectate cu micobacterii tuberculoase vor contracta destul de repede HIV. Între cele două boli există o interrelație malefică. Imunodepresia creată de HIV creşte dramatic riscul apariției tuberculozei, care de multe ori prezintă aspecte clinice şi radiologice atipice, fiind frecvent generalizate sau cu localizări extrapulmonare. Impactul tuberculozei asupra infecției HIV s-a dovedit a fi la fel de profund. Asocierea celor două reduce semnificativ şansele de supraviețuire. Decesul nu este cauzat de tuberculoză, care de altfel, evoluează favorabil sub tratament, ci de agravarea imunodeficienței.

În Republica Moldova Institutul de Cercetări Ştiințifice în domeniul tuberculozei a fost fondat în a. 1959, iar primul lui director a fost Vasile Socol, discipol al marelui savant - şef catedră terapie - Nicolae Starostenco.

Conferențiarul V.Socol a mai întemeiat catedra de Ftiziologie pe baza Institutului de Tuberculoză în a. 1962, iar din 1964 baza catedrei devine spitalul municipal de tuberculoză cu 400 paturi. V.Socol a activat ca şef de catedră 23 ani, după care - V.Țurcan - 16 ani. Conferențiarul N.Musteață a ocupat funcția de şef de studii timp de 40 ani. Pe parcursul a trei decenii au colaborat în calitate de asistenți la catedră: L.Chiriac, T.Gonța, I.Covalenco, S.Curocichin, A.Cardaniuc.

# 2. EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

## 2.1. INCIDENȚA TUBERCULOZEI ÎN LUME, ÎN EUROPA ŞI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Tuberculoza rămâne şi în prezent o problema majoră de sănătate publică, fiind o boală cu o morbiditate şi o letalitate ridicată. Suferințele pricinuite populației planetei de către *M.tuberculosis* sunt extrem de mari. Ele depăşesc suma daunelor provocate de toate celelalte bacterii, luate împreună. Previziunile optimiste din anii 70 ai secolului trecut, conform cărora tuberculoza va deveni o boală a trecutului prin creşterea nivelului de trai, au fost infirmate de datele statistice ale anilor ce au urmat. După succesele considerabile obținute în combaterea tuberculozei pe parcursul a mai multor decenii ale secolului trecut (această maladie era considerată o infecție în curs de eradicare cu 25 - 30 ani în urmă), iată că în secolul XXI această afecțiune reapare pe plan mondial, dar de această dată cu consecințe mai grave. În anul 1993 Organizația Mondiala a Sănătății (OMS) declara tuberculoza urgență sanitară pe plan mondial, în condițiile în care anual se înregistrează aproximativ 9 milioane de cazuri noi şi 2,0 milioane de decese cauzate de această afecțiune.

Conform recomandărilor OMS situația epidemiologică în această infecție se estimează în conformitate cu incidența cazurilor notificate în regiune şi poate fi:

- 1 la 100 000 populație - foarte bună,
- 10 la 100 000 populație - bună,
- 10 - 30 la 100 000 populație - sub control,
- 30 - 50 la 100 000 populație - pericol de endemie,
- 50 - 100 - la 100 000 populație - endemie,
- > 100 la 100 000 populație - epidemie.

Pentru anul 2015 este prevăzută o creştere a numărului cazurilor de tuberculoză până la 10 milioane anual, tendința de creştere menținându-se şi în ceea ce priveşte numărul deceselor cauzate de această afecțiune.

Cauzele înrăutățirii situației epidemiologice în lume sunt următoarele:

**1.** Creşterea semnificativă a incidenței în ultimii ani este cauzată şi de infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/SI DA care scade capacitatea de apărare a organismului şi amplifică de aproximativ 30 de ori riscul îmbolnăvirii în urma contactului cu *Mycobacterium tuberculosis*. Conform datelor OMS sunt înregistrați peste 42 mln HIV infectați. Majoritatea HIV infectaților sunt în Africa subsahariană, Asia, America Latină, însă în ultimii ani răspândirea acestei infecții ia o amploare în toate țările lumii. De asemenea, ca rezultat al creşterii dramatice recente a infecției HIV în estul Europei, ca şi al prevalenței înalte a TB în aceeaşi zonă, se aşteaptă ca numărul pacienților cu TB şi HIV să crească dramatic în următorii ani, ea fiind principala cauză de deces la persoanele cu HIV. În Republica Moldova la sfârşitul a.2007 erau înregistrați 4125 persoane HIV infectate. Pericolul răspândirii acestei maladii constă în scăderea imunității şi asocierea tuberculozei cu10 - 50% pacienți HIV infectați.

Estimările efectuate de OMS în baza datelor de supraveghere epidemiologică şi a celor rezultate din diverse studii au arătat că în anul 2006, din cele 202 de țări care au raportat date acestei organizații au fost notificate în total 9.2 mln de cazuri noi şi recidive de TB (în a. 2005 au fost notificați 9,1 mln pacienți TB), din care 4.1 mln (44%) erau cazuri noi pulmonare pozitive la microscopie, iar 700000 din aceşti pacienți erau infectați cu HIV (8,0%). Acest număr de pacienți a constituit o rată a incidenței tuberculozei de 140 la 100 mii populație în a. 2006.

Incidenţa tuberculozei în lume în anul 2006 este evidenţiată în tabelul 2.1.

**2.** Starea economică precară a ţării la momentul actual. Rolul factorilor sociali (maladie socială) în dezvoltarea tuberculozei este primordial. 95% din cazurile de tuberculoză sunt depistate în ţările cu o economie slab dezvoltată. În Europa incidenţa tuberculozei este mai mică în regiunea de Vest, apoi în cea Centrală şi are un nivel înalt în Europa de Est.

Incidenţa tuberculozei variază de la o ţară la alta, în funcţie de densitatea populaţiei, distribuţia geografică, calitatea şi extensia Programelor Naţionale de Control al Tuberculozei. Marea majoritate a cazurilor de tuberculoză activă (95%) şi a deceselor prin tuberculoză (98%) se înregistrează în ţările în curs de dezvoltare. Incidenţa tuberculozei în ţările industrializate este, în medie, de 30/100 000 locuitori. Majoritatea acestora au o incidenţă mai mică de 20/100 000 locuitori. Incidenţa tuberculozei a scăzut treptat în aceste ţări începând cu a doua jumătate a secolului XX, în special după introducerea chimioterapiei antituberculoase, atingând un record minim în jurul anului 1980. Astăzi se înregistrează îndeosebi creşteri la nivelul minorităţilor, imigranţilor şi persoanelor infectate cu HIV.

Incidenţa tuberculozei în Europa în anul 2006 este evidenţiată în tabelul 2.2.

**3.** Răspândirea rezistenţei la *M.tuberculosis* a preparatelor antituberculoase. În majoritatea ţărilor din Europa de Est o problemă majoră în controlul tuberculozei la etapa actuală devine numărul mare de cazuri de TB multirezistentă. Tuberculoza mutirezistentă prezintă un pericol real în controlul efectiv al acestei maladii în regiune.

**4.** Migraţia populaţiei. Creşterea tuberculozei în ţările economic dezvoltate are loc din contul populaţiei migrante. Începând cu a.1980 migraţia a atins un nivel considerabil. Aproximativ 150 mln de oameni sunt imigranţi în diferite ţări. În Republica Moldova fenomenul migraţiei populaţiei este deosebit de răspândit - se îmbolnăvesc băştinaşii care migrează la lucru în alte ţări şi după îmbolnăvire se întorc acasă, provocând un impact negativ asupra situaţiei epidemiologice în ţară.

Tuberculoza trebuie considerată astăzi ca fiind una din principalele probleme de sănătate publică în R. Moldova. Acest punct de vedere este justificat de incidenţa actuală a bolii şi de faptul că investiţiile sociale în combaterea acestei boli sunt cele mai rentabile din punctul de vedere al câştigului ce ar rezulta prin diminuarea morbidităţii generale cauzate de această boală. Dintre ţările Europei, Republica Moldova face parte din grupul cu incidenţa sporită a TB alături de Rusia, Uzbekistan, Kîrghistan, România, Kazakhstan, Tadjikistan ş.a. republici ale fostei URSS. Cauzele agravării situaţiei epidemice a tuberculozei în Republica Moldova sunt aceleaşi ca şi pentru majoritatea ţărilor cu o morbiditate înaltă a acestei infecţii (diagrama 2.1).

Dinamica incidenţei şi mortalităţii prin tuberculoză în Republica Moldova în perioada anilor 1990 - 2007 (număr absolut şi rata la 100000 populaţie) este demonstrată în tabelul 2.3.

Evoluţia tuberculozei în Republica Moldova a căpătat un caracter epidemic în perioada anilor 1990 ai secolului trecut. Odată cu implementarea PNCT bazată pe strategia DOT-S,începând cu a.2001 s-a îmbunătăţit depistarea cazurilor de tuberculoză infecţioasă în ţară. În această perioadă rata de depistare a pacienţilor TB infecţioşi a crescut de la 21% în 2001 până la 65% în 2006.

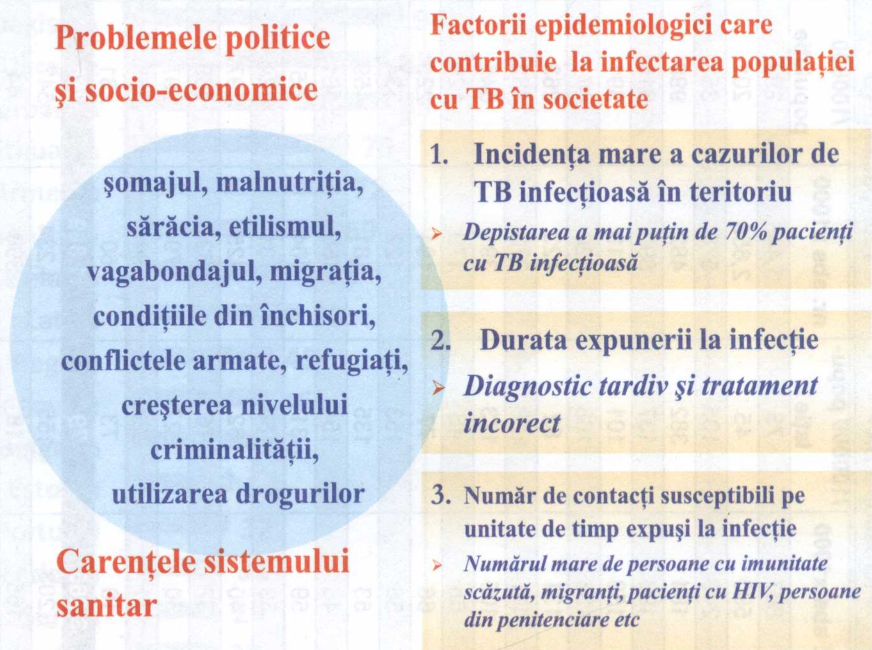
În anul 2007 în republică s-au înregistrat 5321 cazuri de tuberculoză cu o morbiditate globală de 129,3 la 100000 populaţie (în anul 2006 au fost 5471 bolnavi de tuberculoză). Mortalitatea prin tuberculoză continuă să se menţină la o rată destul de înaltă - 830 pacienţi decedaţi de TB, ce constituie 20,2% din numărul total de pacienţi notificaţi în a.2007 pe teritoriul ţării.

În legătură cu situaţia epidemiologică existentă a fost a elaborat noul PNCT. Programul Naţional de Control şi Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006 - 2010, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. Nr.1409 din 30.12.2005 (Monitorul Oficial al R.Moldova nr.16-19/87 din 27.01.2006) are la bază următoarele obiective:

- Stabilizarea nivelului incidenţei globale a tuberculozei, cu reducerea acestuia până la valoarea de 85,0 la 100 000 populaţie;

- Reducerea nivelului indicelui mortalității prin tuberculoză până la valoarea de 12,0 la 100 000 populație;
- Stabilizarea indicelui tuberculozei multirezistente printre cazurile noi de tuberculoză pulmonară la un nivel de sub 5%;
- Obținerea unei rate de succes printre cazurile noi de tuberculoză pulmonară cu microscopie pozitivă de 85%;
- Depistarea a cel puțin 70% din cazurile estimate de tuberculoză pulmonară cu microscopie pozitivă.

***Diagrama 2.1.***




*Evoluția naturală a tuberculozei în rândul populație*

Tuberculoza (TB) este boala infecto-contagioasă, cu caracter endemic, produsă de *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizată prin formarea de granuloame, cu inflamație și destrucție tisulară importantă, localizare obișnuit pulmonară și evoluție naturală (adică în absența unui tratament corect) cronică, consumptivă și deseori fatală. TB se transmite pe cale aerogenă, de la un bolnav de tuberculoză pulmonară infecțioasă la persoane neinfectate, susceptibile la infecție. Boala are o infecțiozitate redusă (numai o parte din persoanele ce vin în contact cu un bolnav de tuberculoză se infectează și mai puține fac boala). Tuberculoza se manifestă ca o maladie endemică, numărul de îmbolnăviri fiind relativ constant pe parcursul unui an și variind puțin de la un an la altul.

Infecția tuberculoasă nu conferă imunitate absolută. Numai 5-10% din persoanele infectate au risc de a face tuberculoză activă în decursul întregii lor vieți. Riscul este mai mare în primii doi ani după infecție. Dintre pacienții care fac tuberculoză activă, doar 50% fac forme contagioase. Se estimează că un bolnav contagios poate infecta circa 10-15 persoane sănătoase, o parte din care pot produce la rândul lor un nou caz de tuberculoză contagioasă și menține aceeași incidență într-o populație. Perioada de latență a bolii este lungă și poate varia de la ani la zeci de ani, astfel încât persoanele infectate la un moment dat asigură rezervorul de infecție pe o perioadă lungă de timp.

**Tabela 2.1.**

## Incidența, prevalența și mortalitatea TB pe glob, a.2006.

Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing; WHO Report 2008

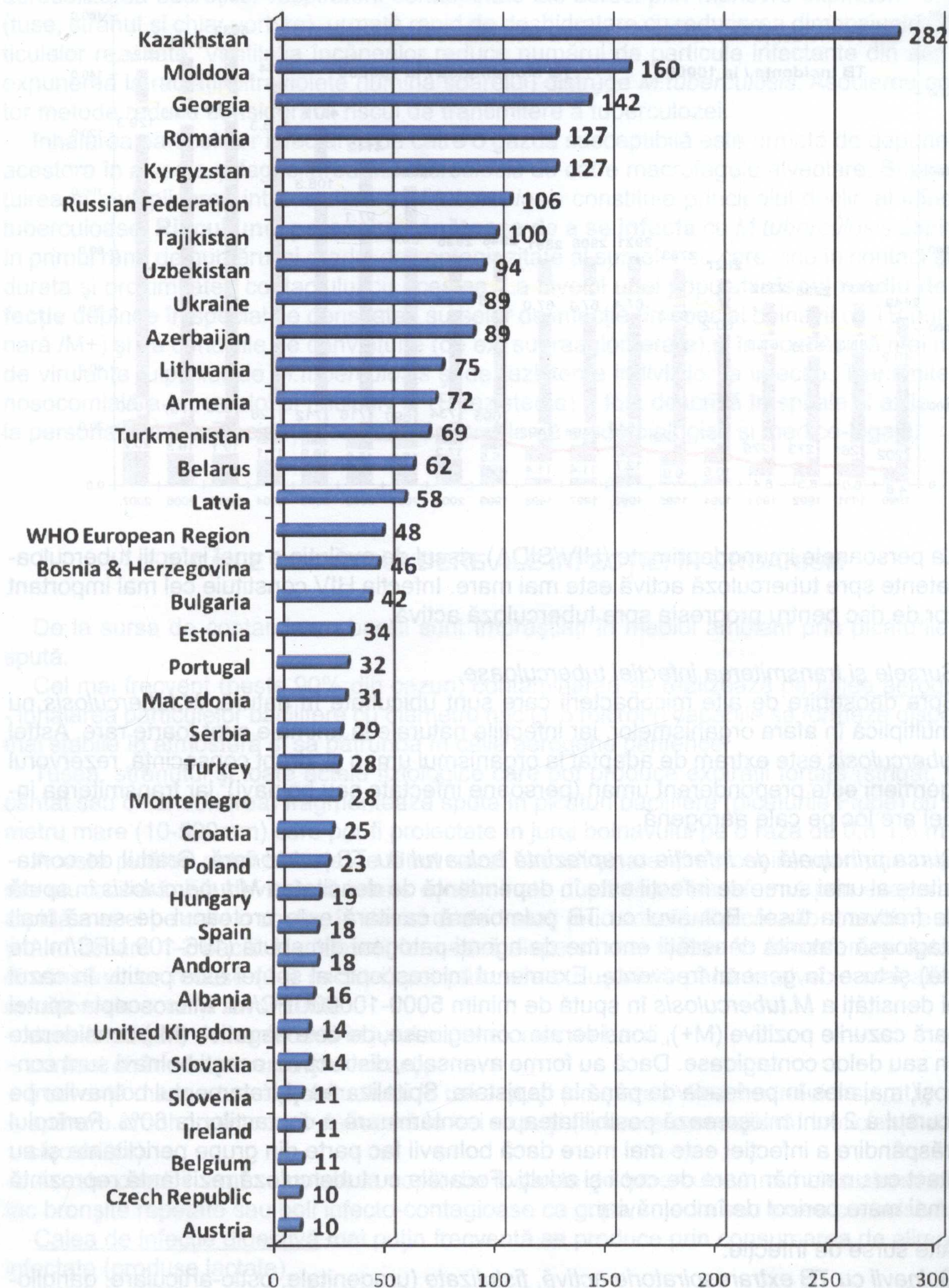
| | | | Incidența TB | | | | Prevalența TB | | Mortalitatea TB | | HIV prev |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Total pacienți TB | | Microscopia BK+ | | Total pacienți TB | | Total pacienți TB | | TB cazuri |
| | | Populație x1000 | nr. abs x1000 | /100000 populație | nr. abs x1000 | /100000 populație | nr. abs x1000 | /100000 populație | nr. abs x1000 | /100000 populație | % |
| 1 | India | 1,151,751 | 1,933 | 168 | 867 | 75 | 3,445 | 299 | 325 | 28 | 1.2 |
| 2 | China | 1,320,864 | 1,311 | 99 | 590 | 45 | 2,658 | 201 | 201 | 15 | 0.3 |
| 3 | Indonezia | 228,864 | 534 | 234 | 240 | 105 | 578 | 253 | 88 | 38 | 0.6 |
| 4 | Sud Africa | 48,282 | 454 | 940 | 184 | 382 | 482 | 998 | 105 | 218 | 44 |
| 5 | Nigeria | 144,720 | 450 | 311 | 198 | 137 | 890 | 615 | 117 | 81 | 9.6 |
| 6 | Bangladesh | 155,991 | 351 | 225 | 158 | 101 | 610 | 391 | 70 | 45 | 0.0 |
| 7 | Etiopia | 81,021 | 306 | 378 | 136 | 168 | 520 | 641 | 68 | 83 | 6.3 |
| 8 | Pakistan | 160,943 | 292 | 181 | 131 | 82 | 423 | 263 | 55 | 34 | 0.3 |
| 9 | Filipine | 86,264 | 248 | 287 | 111 | 129 | 373 | 432 | 39 | 45 | 0.1 |
| 10 | Congo RD | 60,644 | 237 | 392 | 105 | 173 | 391 | 645 | 51 | 84 | 9.2 |
| 11 | Rusia | 143,221 | 153 | 107 | 68 | 48 | 179 | 125 | 24 | 17 | 3.8 |
| 12 | Vietnam | 86,206 | 149 | 173 | 66 | 77 | 194 | 225 | 20 | 23 | 5.0 |
| 13 | Kenya | 36,553 | 141 | 384 | 56 | 153 | 122 | 334 | 26 | 72 | 52 |
| 14 | UR Tanzania | 39,459 | 123 | 312 | 53 | 135 | 181 | 459 | 26 | 66 | 18 |
| 15 | Uganda | 29,899 | 106 | 355 | 46 | 154 | 168 | 561 | 25 | 84 | 16 |
| 16 | Brazilia | 189,323 | 94 | 50 | 59 | 31 | 104 | 55 | 7.6 | 4.0 | 12 |
| 17 | Mozambic | 20,971 | 93 | 443 | 39 | 186 | 131 | 624 | 24 | 117 | 30 |
| 18 | Thailanda | 63,444 | 90 | 142 | 40 | 62 | 125 | 197 | 13 | 20 | 11 |
| 19 | Myanmar | 48,379 | 83 | 171 | 37 | 76 | 82 | 169 | 6.1 | 13 | 2.6 |
| 20 | Zimbabwe | 13,228 | 74 | 557 | 30 | 227 | 79 | 597 | 17 | 131 | 43 |
| 21 | Cambodgia | 14,197 | 71 | 500 | 31 | 220 | 94 | 665 | 13 | 92 | 9.6 |
| 22 | Afghanistan | 26,088 | 42 | 161 | 19 | 73 | 60 | 231 | 8.3 | 32 | 0.0 |
| | Total 22 țări | 4,150,313 | 7,334 | 177 | 3,265 | 79 | 11,889 | 286 | 1,330 | 32 | 11.0 |
| 1. | AFR | 773,792 | 2,808 | 363 | 1,203 | 155 | 4,234 | 547 | 639 | 83 | 22 |
| 2. | AMR | 899,388 | 331 | 37 | 165 | 18 | 398 | 44 | 41 | 4.5 | 6 |
| 3. | EMR | 544,173 | 570 | 105 | 256 | 47 | 826 | 152 | 108 | 20 | 1.1 |
| 4. | EUR | 887,455 | 433 | 49 | 194 | 22 | 478 | 54 | 62 | 7.0 | 3.0 |
| 5. | SEAR | 1,721,049 | 3,100 | 180 | 1,391 | 81 | 4,975 | 289 | 515 | 30 | 1.3 |
| 6. | WPR | 1,764,231 | 1,915 | 109 | 860 | 49 | 3,513 | 199 | 291 | 17 | 1.2 |
| | Global | 6,590,088 | 9,157 | 139 | 4,068 | 62 | 14,424 | 219 | 1,656 | 25 | 8 |

**6 regiuni OMS=AFR-Africa, AMR-America, EMR-Estul Mijlociu, EUR-Europa, SEAR-Asia de Sud-Est, WPR-Pacificul de Vest**

**Tabela 2.2.**

**Incidența tuberculozei în Europa în anul 2006.**
**Rata la 100 mii populație. Date estimative**

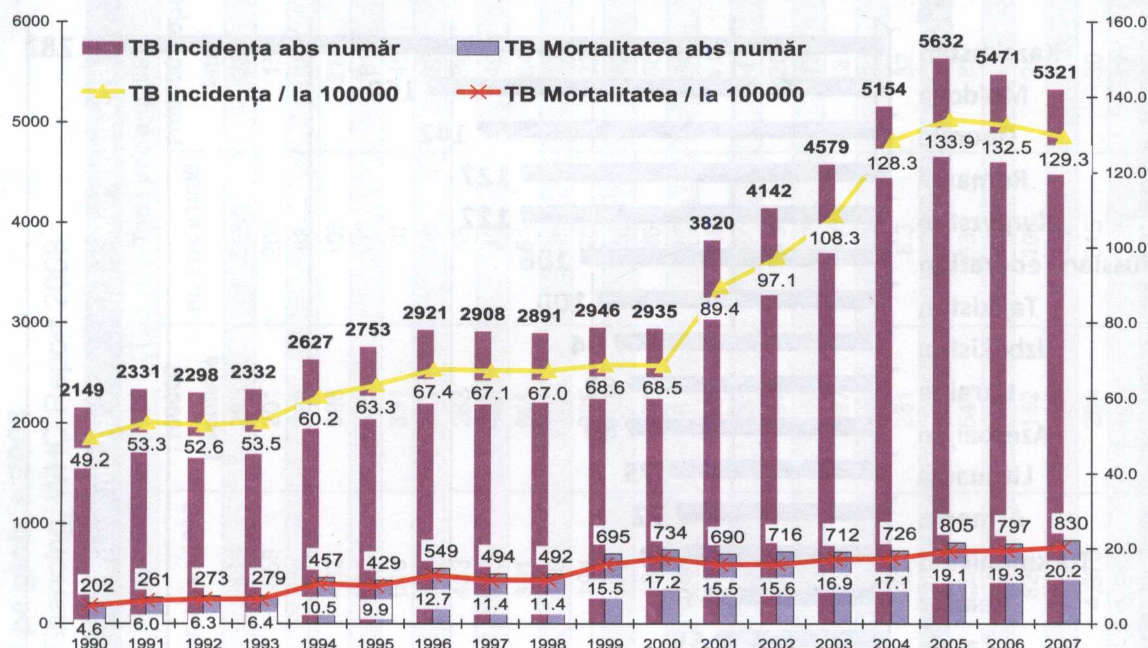
Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing; WHO Report 2008.




În 17 țări - Monaco, Islanda, Cipru, Finlanda, Germania, Malta, Norvegia, San Marino, Suedia, Italia, Greece, Elveția, Danemarca, Israel, Olanda, Luxembourg, France incidența TB este mai mică < 10 la 100 mii populație

Tabela 2.3.

**Dinamica incidenţei şi mortalităţii prin tuberculoză în Republica Moldova în perioada anilor 1990 - 2007 (număr absolut/ rata la 100000 populaţie)**




La persoanele imunodeprimate (HIV/SIDA), riscul de evoluţie a unei infecţii tuberculoase latente spre tuberculoză activă este mai mare. Infecţia HIV constituie cel mai important factor de risc pentru progresia spre tuberculoză activă.

*Sursele şi transmiterea infecţiei tuberculoase.*

Spre deosebire de alte micobacterii care sunt ubicuitate în natură, *M.tuberculosis* nu se multiplică în afara organismelor, iar infecţiile naturale la animale sunt foarte rare. Astfel *M.tuberculosis* este extrem de adaptat la organismul uman şi, drept consecinţă, rezervorul de germeni este preponderent uman (persoane infectate sau bolnavi), iar transmiterea infecţiei are loc pe cale aerogenă.

*Sursa principală de infecţie o reprezintă bolnavul cu TB pulmonară.* Gradul de contagiozitate al unei surse de infecţii este în dependenţă de densitatea *M.tuberculosis* în spută şi de frecvenţa tusei. Bolnavul cu TB pulmonară cavitară este prototipul de sursă înalt contagioasă datorită densităţii enorme de agenţi patogeni din spută (106-109 UFC/ml de spută) şi tusei în general frecvente. Examenul microscopic al sputei este pozitiv în cazul unei densităţi a *M.tuberculosis* în spută de minim 5000-10000UFC/ml. Microscopia sputei separă cazurile pozitive (M+), considerate contagioase, de cele negative (M-) considerate puţin sau deloc contagioase. Dacă au forme avansate, distructive, aceşti bolnavi sunt contagioşi, mai ales în perioada de până la depistare. Spitalizarea şi tratamentul bolnavilor pe parcursul a 2 luni micşorează posibilitatea de contaminare a contacţilor la 80%. Pericolul de răspândire a infecţiei este mai mare dacă bolnavii fac parte din grupe periclitante şi au contact cu un număr mare de copii şi adulţi. Focarele cu tuberculoză rezistentă reprezintă cel mai mare pericol de îmbolnăvire.

Alte surse de infecţie:

*Bolnavii cu TB extrarespiratorie activă, fistulizate* (urogenitale, ostio-articulare, ganglionare,). Este o categorie de bolnavi mai puţin importantă în răspândirea infecţiei, fiindcă se întâlneşte rar.

*Animalele bolnave de tuberculoză*, care răspândesc infecţia prin produsele alimentare (lactate) sau în timpul îngrijirii animalelor.

**Transmiterea infecției.** Transmiterea este realizată prin intermediul **nucleilor de picătură mică**, ce au un diametru cuprins între 1 - 5 mm, ideal pentru a rămâne suspendate în aer timp îndelungat (1-3 ore) iar, odată inhalate, să ajungă în alveole şi să se depună acolo. Generarea acestor particule de către surse (bolnavii cu TB pulmonară) cuprinde două etape: aerosolizarea secrețiilor respiratorii contaminate ale sursei prin manevre expiratorii forțate (tuse, strănut şi chiar vorbire), urmată rapid de deshidratare cu reducerea dimensiunilor particulelor rezultate. Ventilația încăperilor reduce numărul de particule infectante din aer, iar expunerea la radiații ultraviolete (lumina soarelui) distruge *M.tuberculosis*. Asocierea acestor metode reduce considerabil riscul de transmitere a tuberculozei.

Inhalarea particulelor infectante de către o gazdă susceptibilă este urmată de depunerea acestora în alveole şi fagocitarea *M.tuberculosis* de către macrofagele alveolare. Supraviețuirea şi multiplicarea intracelulară a *M.tuberculosis* constituie principalul declin al infecției tuberculoase. **Riscul unei persoane sănătoase de a se infecta** cu *M.tuberculosis* depinde în primul rând de numărul şi gradul de contagiozitate al surselor cu care vine în contact şi de durata şi proximitatea contactului cu acestea. La nivelul unei populații **riscul mediu de infecție** depinde în special de densitatea surselor de infecție (în special bolnavii cu TB pulmonară /M+) şi de condițiile de conviețuire (de ex. supraaglomerare),şi într-o măsură mai mică de virulența tulpinilor de *M.tuberculosis* şi de rezistența indivizilor la infecție. Transmiterea nosocomială a tuberculozei (inclusiv a TB rezistente) a fost descrisă în spitale şi azile, atât la personal cât şi la pacienți, constituind o problemă epidemiologică şi medico-legală.

## 2.2. CĂILE DE PĂTRUNDERE ALE INFECȚIEI ÎN ORGANISM

De la sursa de contaminare bacilii sunt împrăştiați în mediul ambiant prin picăturile de spută.

Cel mai frecvent (peste 90% din cazuri) contaminarea se realizează pe calea aerogenă - inhalarea particulelor bacilifere cu diametru mic (1-5 microni) capabile să formeze dispersii mai stabile în atmosferă şi să pătrundă în căile aerogene periferice.

Tusea, strănutul şi toate actele fiziologice care pot produce expirații forțate (strigăt, râs, cântat sau chiar vorbirea) fragmentează sputa în picături bacilifere (picăturile Fluge) cu diametru mare (10-500mm) care por fi proiectate în jurul bolnavului pe o rază de 0,8-1,5 m.

Aceste picături pot fi blocate de filtrul nazal sau eliminate din bronşiile mari prin mişcarea mucociliară. Ele devin însă intens contaminate după ce se transformă prin evaporarea rapidă a apei pe care o conțin, în nuclei deshidratați (nucleozoli) ai picăturilor bacilifere conținând fiecare 1-2 bacili. Nucleosolii formează dispersii mai stabile în atmosferă şi datorită dimensiunii lor reduse (1-5 microni) pot pătrunde cu uşurință până la alveole mai ales în următoarele condiții favorizante:
- densitate mare de nucleosoli în jurul eliminatorilor de bacili,
- contact strâns între sursă şi contracți,
- frecvență mare a tusei şi strănutului la cei expuşi (creşterea vitezei aerului inspirat),
- apărare bronhopulmonară deficitară la cei expuşi (epurare mucociliară, ineficiență a nucleosolilor).

Aceste condiții sunt cumulate la copiii din focarele de tuberculoză mai ales atunci când fac bronşite repetate sau boli infecto-contagioase ca gripa, rujeola sau tusea convulsivă.

Calea de infecție digestivă mai puțin frecventă se produce prin consumarea de alimente infectate (produse lactate).

Calea transplacentară - dacă pacienta suferă de un proces hematogen generalizat cu afectarea placentei, decolarea prematură a placentei, diferite maladii nespecifice cu mărirea permeabilității vaselor placentei. Se întâlneşte foarte rar.

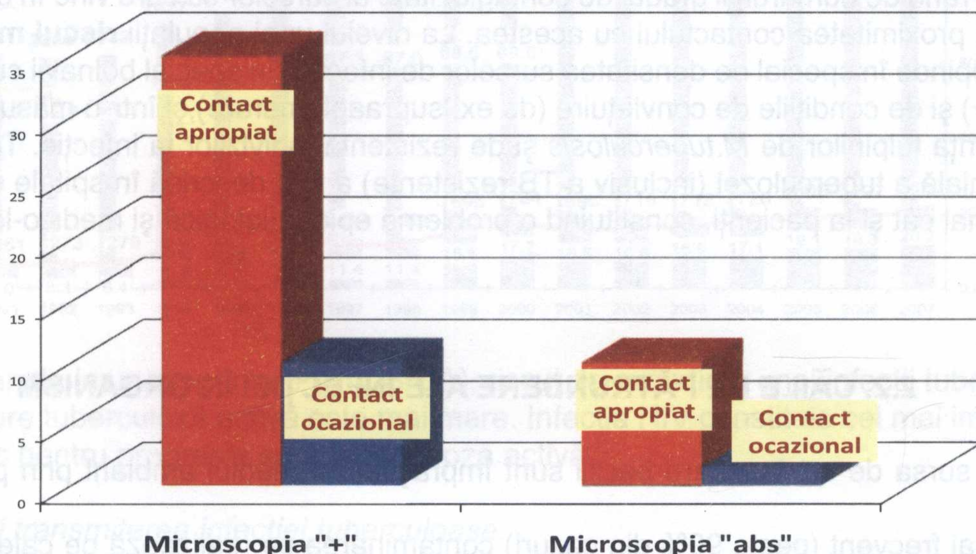
Calea cutanată sau prin mucoasele afectate. Se poate transmite infecția la acuşări, pato-

logoanatomi, chirurgi, persoanele care îngrijesc de animale bolnave, etc. Această cale este mai mult o cazuistică.

Ultimele căi de transmitere descrise mai sus sunt foarte rare, inclusiv transmiterea *M.bovis* pe cale digestivă prin laptele contaminat provenit de la vaci cu mastită tuberculoasă. Astfel, transmiterea tuberculozei se face aproape exclusiv pe cale aerogenă. Sursa de infecție este reprezentată aproape exclusiv de bolnavii cu tuberculoză pulmonară şi în special de cei cu o microscopie pozitivă a sputei. Densitatea surselor de infecție, precum şi durata şi gradul de intimitate al contactului cu acestea sunt factorii determinanți ai riscului de infecție pentru persoanele sănătoase.

**Diagrama 2.2.**

**Probabilitatea transmisiei infecției şi apariției maladiei în dependență de abundența de eliminare a *M.tuberculosis*, durata şi condițiile de contactare şi**




Tuberculoza a fost considerata vreme îndelungată un pericol social din cauza extinderii în masa şi a caracterului ei practic incurabil înainte de descoperirea tuberculostaticelor. După anii 50 au fost descoperite mijloace şi strategii eficiente de combatere a bolii. Cu toate acestea, tuberculoza continua să reprezinte şi în secolul XXI o problemă de sănătate publică pe plan mondial.

Boala afectează preponderent populația adultă în cei mai productivi ani ai vieții, ceea ce determină consecințe sociale importante, atât pe plan individual, cat şi în colectivitate, pentru combaterea ei fiind necesare mari resurse financiare. Pe plan mondial se constată o reemergență a bolii, mai ales din cauza exploziei demografice, a deteriorării stării de sănătate a populației în multe zone ale globului, creşterii numărului persoanelor fără locuință, creşterii numărului imigranților din țări în care tuberculoza este endemică. La acestea contribuie şi pandemia cu HIV/SIDA, considerată cel mai potent factor favorizant al tuberculozei, precum si apariția bacililor tuberculoşi rezistenți la tuberculostatice.

Dezvoltarea procesului tuberculos depinde de un grup de factori etiopatogenici. Principalii factori pot fi incluşi în cei „3M": microorganism, macroorganism, mediu.

**Factorii epidemiologici** reprezintă următoarele criterii: *M.tuberculosis* (masivitatea infecției, durata contactului, gradul de virulență al infecției). Este important caracterul contactului cu sursa bacilară (contact familial, de rudenie, vecinătate, locul de muncă).

Riscul de infectare depinde de o gamă variată de factori, care cresc în general odată cu:

- **Expunerea îndelungată** (o perioadă mai lungă de timp în care o persoană respiră acelaşi aer cu un pacient bolnav de tuberculoză);
- **Un volum redus al spațiului împărțit** de către o persoană cu un pacient bolnav de tuberculoză;

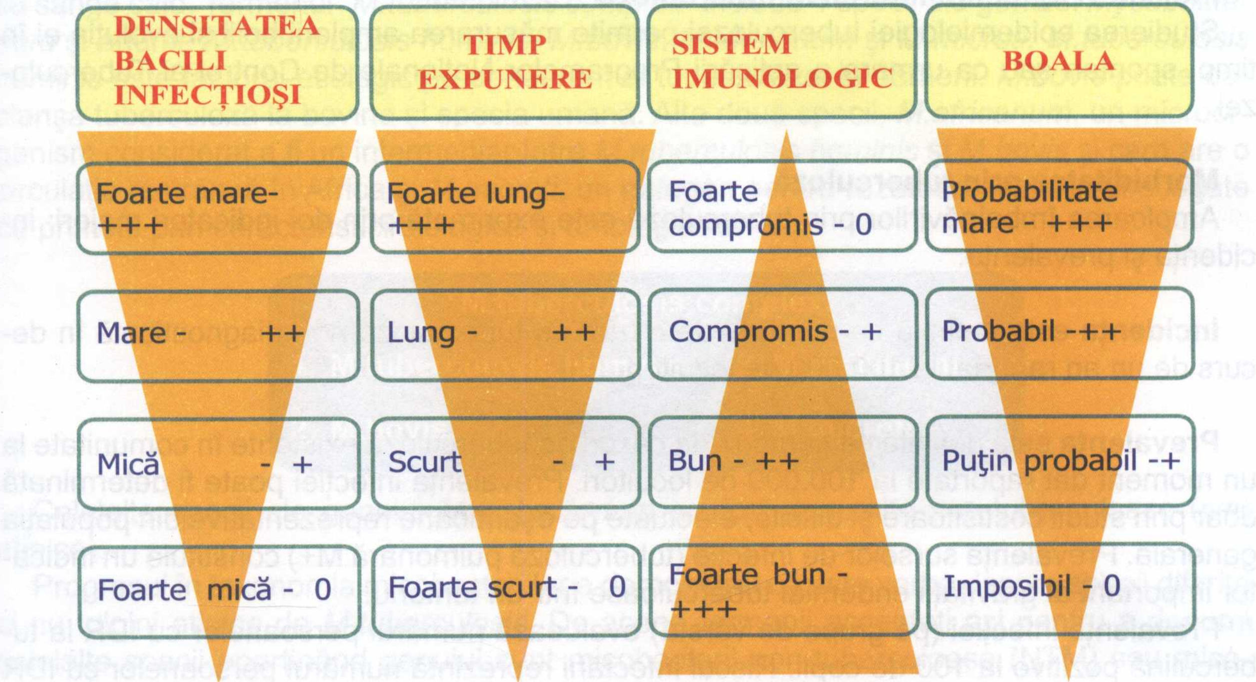
- **Lipsa ventilației** și a luminii directe a soarelui în spațiul comun;
- **Un număr mare** de bacili eliminați de pacientul cu TB din cauza:
  - Afecțiunilor pulmonare, a căilor respiratorii superioare sau laringelui
  - Prezența tusei sau a altor mișcări de expir forțat (strănut, cântat, etc.) în special când pacientul nu își acoperă gura și nasul când tușește sau strănută.
  - Prezența și extinderea cavernelor observate la examenul radiologic pulmonar;
  - Tratamentul anti TB insuficient.

Cu cât numărul de BAAR în spută este mai mare, cu atât numărul de droplet nuclei expectorați este mai mare, și cu atât mai mult crește riscul de infectare.

Probabilitatea sau riscul îmbolnăvirii prin tuberculoză în dependență de factorii mai sus descriși este demonstrată în diagrama 2.3.

**Diagrama 2.3.**

## PROBABILITATEA ÎMBOLNĂVIRII PRIN TUBERCULOZĂ




Agentul patogen eliminat prin tusea bolnavului bacilifer până la tratamentul specific în primele săptămâni sau în cazurile tratamentului insuficient este de obicei într-o cantitate destul de mare (5000-500000 UFC/ml), patogenitate și virulența sunt sporite.

Receptivitatea pacientului la infecție depinde de mai mulți factori care influențează rezistența scăzută a macroorganismului și formează **grupele sociale** cu risc sporit de îmbolnăvire: subalimentația; păturile social-vulnerabile (șomerii, pensionarii, invalizii etc), condițiile de lucru nefavorabile (migranții, surmenajul fizic și psihic, nocivități termice, chimice, radiologice), condițiile de trai nefavorabile (boschetarii, căminele, apartamentele supraaglomerate, umede, întunecate, penitenciarele).

Receptivitatea macroorganismului depinde și de **factorii medico-biologici** cu risc sporit de îmbolnăvire:

- bolile cronice ale aparatului respirator;
- diabetul zaharat;
- ulcerul gastro-duodenal;
- etilismul cronic;
- tratamentul cu imunodepresanți (cu glucocorticosteroizi - tuberculoza steroidă);
- sarcina și perioada postnatală;
- HIV-infectații, bolnavi SIDA.

În dezvoltarea tuberculozei o mare importanța îl are factorul de vârstă, cei mai receptivi fiind copii:

a. Prima vârstă ftiziogenă este între 0 - 1 an
b. A doua vârstă ftiziogenă este între 1 - 3 ani
c. A treia vârstă ftiziogenă este cea prepubertană, mai ales la fete, şi este motivată prin modificările hormonale care au loc la această vârstă.

Dacă situația epidemiologică se ameliorează, atunci îmbolnăvirea are loc mai mult la bătrâni (reactivarea infecției endogene). În perioada de timp cu o extindere majoră a tuberculozei persistă o tendință a îmbolnăvirii persoanelor tinere (infecție masivă exogenă). În Republica Moldova 70% din incidența tuberculozei o constituie vârsta aptă de muncă. Cel mai frecvent fac tuberculoza bărbații, raportul dintre bărbați - femei este de 2,5.

**Indicatori epidemiometrici în tuberculoză**

Studierea epidemiologiei tuberculozei permite măsurarea amplorii bolii şi evoluția ei în timp, spontan sau ca urmare a aplicării Programelor Naționale de Control al Tuberculozei.

**Morbiditatea prin tuberculoză.**

Amploarea îmbolnăvirilor prin tuberculoză este exprimată prin doi indicatori majori: incidența şi prevalența.

**Incidența** este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză nou diagnosticată în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori.

**Prevalența** este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză existente în comunitate la un moment dat raportate la 100.000 de locuitori. Prevalența infecției poate fi determinată doar prin studii costisitoare şi dificile, efectuate pe eşantioane reprezentative din populația generală. Prevalența surselor de infecție (tuberculoză pulmonară M+) constituie un indicator important al gravității endemiei tuberculoase într-un teritoriu.

Prevalența infecției (pe grupe de vârstă) evaluează numărul persoanelor cu IDR la tuberculină pozitive la 100 de copii. Riscul infectării reprezintă numărul persoanelor cu IDR pozitivă la tuberculină, care a apărut pe parcursul unui an (pe grupe de vârstă). Ultimii indici sunt dificil de apreciat din cauza vaccinării BCG şi fiindcă probele tuberculinice nu se mai efectuează integral.

**Mortalitatea prin tuberculoză.**

Este definită ca numărul de decese datorate tuberculozei în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori. Înainte de apariția medicamentelor antituberculoase circa 50% din bolnavii de tuberculoză decedau.

Pentru o evaluare amplă a situației epidemiologice a tuberculozei în lume şi în diferite teritorii concrete OMS a elaborat diferiți indicatori de performanță pentru notificarea şi analiza activităților de control al tuberculozei. Datele astfel acumulate fac posibile evaluarea corectă a situației privind tuberculoza şi a pronosticurilor necesare pentru activitățile de control ale acestei infecții în diferite teritorii.

# 3. ETIOLOGIA ŞI PATOGENEZA TUBERCULOZEI

## 3.1. CARACTERISTICA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

***Mycobacterium tuberculosis*** a fost descoperită de către **Robert Koch** ca agent etiologic al tuberculozei în 1882, iar în 1886 i-a dat acest nume datorită asemănării sale cu fungii prin viteza lentă de multiplicare şi morfologia coloniilor. Conţinutul crescut de guanină şi citozină al ADN-ului mycobacterian (65%) este asemănător cu al altor genuri bacteriene producătoare de acizi micolici: *Nocardia* (60-70%), *Rhodococcus* (60-70%) şi *Corynebacterium* (50-55%).

Genul *Mycobacterium* cuprinde numeroase specii, unele patogene pentru om (*M.tuberculosis complex*, *M.leprae*), altele oportuniste şi altele saprofite. Multe micobacterii trăiesc în mediul înconjurător, însă pentru unele nişa ecologică majoră este omul sau alte animale cu sânge cald. Termenul "*M.tuberculosis complex*" include 4 specii ale genului *Mycobacterium* şi anume *M.tuberculosis hominis*, *M.bovis*, *M.africanum* şi *M.microti*. *M.tuberculosis hominis* este factorul etiologic preponderent al tuberculozei la oameni. *M.bovis* poate declanşa tuberculoza la bovine şi specia umană. Alte două specii, *M.africanum*, un microorganism considerat a fi un intermediar între *M.tuberculosis hominis* şi *M.bovis* şi care are o circulaţie restrânsă în Africa şi *M.microti*, un patogen pentru rozătoare, sunt strâns legate de primele prin caracteristici biologice şi omologie ADN.

**M.tuberculosis complex:**

1. M.tuberculosis hominis
2. M.bovis
3. M.africanum
4. M.microti

Celelalte specii ale genului *Mycobacterium* au fost denumite non-tuberculoase (sau atipice).

Progresul în taxonomia micobacteriilor a demonstrat că este vorba despre specii diferite ci nu tulpini atipice de *M.tuberculosis*. De aceea termenii acceptaţi azi pentru a denumi celelalte specii aparţinând genului sunt micobacterii non-tuberculoase (NTM) sau micobacterii altele decât *M.tuberculosis* (MOTT).

Micobacteriile, privite la microscop, sunt colorate uniform, uneori prezintă granulaţii. Au forma de bastonaşe drepte sau de cele mai multe ori curbate. Bacilii apar sub formă de agregate, împerecheaţi caracteristic în unghi sau, mai frecvent, sunt dispuşi separat în câmpul microscopic. Micobacteria tuberculozei din sputa bolnavului de tuberculoză este de aproximativ 2 - 5μm în lungime (dar se pot depista şi micobacterii de 1-10μm) şi de la 0,2 - 0,3 până la 0,5 - 0,6 μm în lăţime. Bacilii sunt dispuşi sub formă de agregate sau împerecheaţi caracteristic în unghi. Pentru colorarea lor sunt utilizate metode speciale care să favorizeze pătrunderea coloranţilor prin peretele bacterian. Odată pătruns, colorantul este greu îndepărtat, chiar utilizând un amestec de alcooli şi acizi. Această proprietate, numită acido-alcoolo-rezistenţă, stă la baza depistării microscopice a micobacteriilor în spută. Acido-alcoolo-rezistenţa poate dispărea în anumite stadii sau condiţii de multiplicare. Celulele micobacteriilor cu creştere rapidă pot fi ne-acido-alcoolo-rezistente în proporţie mare. În afară de micobacterii, speciile aparţinând genului Nocardia demonstrează acido-alcoolo-rezistenţă slabă.

Peretele celular constă din două straturi strâns unite, unul extern şi altul intern. Stratul extern apare difuz şi necolorat. Acesta este alcătuit din câteva peptidolipide şi lipopolizaharide, independente şi deosebite din punct de vedere chimic, care sunt capabile să reacţioneze la schimbarea condiţiilor de mediu prin alterări morfologice variate. Stratul intern al peretelui celular are, de obicei, un contrast înalt şi se evidenţiază foarte clar. Acest

strat dens reprezintă, ca şi la alte bacterii, stratul denumit „stratul rigid", care determină şi stabileşte forma celulei. Ca structură chimică, acesta constă dintr-un. complex de mucopeptide polimerizate, cunoscute sub denumirea de mureină, care formează o rețea stabilă, cea mai rezistentă structură a celulei în timpul lizei sau al tratamentului chimic. În trecut s-a descris un al treilea strat suplimentar al peretelui celular, care de fapt este alcătuit dintr-un precipitat al colorantului utilizat în electronomicroscopie. Ca dovadă el nu apare pe porțiunea în care două celule vin în contact unele cu altele.

O proprietate distinctă a micobacteriilor este conținutul bogat în lipide al peretelui celular (apr. 60%), ceea ce îi conferă hidrofobie. Acizii micolici sunt acizi graşi ramificați şi se întâlnesc la genurile *Mycobacterium*, *Nocariia* şi *Corynebacterium*. Lungimea lanțurilor acestor acizi este caracteristică pentru fiecare din cele trei genuri enumerate şi are importanță taxonomică. Astfel, acidul micolic din corinebacterii conține 32—36 de atomi de carbon, acidul micolic din *Nocardia* 50 de atomi, iar cel din micobacterii 80 de atomi de carbon. Glicolipidele condiționează virulența prin „cord factor" şi prin sulfolipide. Micozidele sunt peptidoglicolipide, localizate la suprafața micobacteriei. Ele reprezintă situsurile receptoare pentru fagi, condiționând serotipul de aglutinare şi au rol în determinarea morfologiei coloniilor. Datorită conținutului mare de lipide din peretele celular, micobacteriile fac parte din germenii gram-pozitivi. Datorită bogăției în lipide, micobacteriile sunt inaccesibile acțiunii substanțelor hidrosolubile şi acțiunii unor enzime proteolitice, având o rezistență mare față de acizi, eteri, acetonă. În schimb sunt sensibile la acțiunea substanțelor cu bipolaritate hidro- şi liofilă, de tipul detergenților.

Aspectul coloniilor variază după specie. *M.tuberculosis* are colonii "R", conopidiforme, în care indivizii bacterieni sunt compactați paralel între ei, descriind nişte formațiuni sinuoase, denumite corzi.

În contrast, *M.avium-intracellulare* formează colonii "S", iar bacilii nu au un aranjament caracteristic. Aşezarea în corzi a *M.tuberculosis* este evidentă în mediile lichide,iar prezența corzilor în culturile pe sistemul BACTEC reprezintă un marker sensibil şi cu specificitate mai mare de 95% pentru *M.tuberculosis*. Micobacteriile non-tuberculoase (NTBM) au o aşezare întâmplătoare. Coloniile unor specii de micobacterii sunt pigmentate constant sau variabil în galben, portocaliu sau mai rar, în roz. Unele specii produc pigment numai după expunere la lumină (fotocromogeni), iar altele produc pigment atât la lumină cât şi la întuneric (scotocromogeni).

Viteza de creştere a micobacteriilor este lentă şi foarte lentă cu timpi de generație variind de la 2 la 20 ore. Colonii vizibile apar după două zile până la 8 săptămâni de incubare în funcție de specie.

*M.tuberculosis* poate fi deosebită de celelalte micobacterii prin câteva trăsături specificei: creşte lent, este nepigmentată, produce niacină, reduce nitrații, produce catalază termosensibilă în cantități relativ mici şi, în mod obişnuit, este sensibilă la izoniazidă. Tulpinile rezistente la izonizidă nu produc catalază. *M.bovis* nu produce niacină şi nu reduce nitrații. NTM sunt neproducătoare de niacină (excepție *M.simiae*), nu reduc nitrații, produc catalază termorezistentă în cantități mari şi sunt rezistente la izoniazidă.

*M.tuberculosis* este natural rezistent la multe antibiotice, ceea ce face dificil tratamentul tuberculozei. Rezistența este cauzată în primul rând de hidrofobia crescută a peretelui bacterian care acționează astfel ca o barieră impermeabilă. În plus, există şi determinanți de rezistență codificați genetic. Aceştia codifică enzime hidrolitice sau modificatoare de antibiotice cum sunt β-lactamazele şi aminoglicozid-acil transferazele şi multe sisteme de eflux ale antibioticelor.

În ciuda cercetărilor intense, există încă puține date despre baza moleculară a patogenității *M.tuberculosis*. Există însă fapte cert cunoscute despre factorii de patogenitate ai acestei bacterii. *M.tuberculosis* sintetizează o catalază-peroxidază care protejează împotriva speciilor active de oxigen produse în macrofag. Gena MCE codifică un factor de colonizare a macrofagului iar mutații în gena sig A care codifică factorul sigma au ca rezultat atenuarea virulenței. În afară de importanța acestor factori de virulență, fiecare din

ei codificaţi de o singură genă, peretele micobacterian are un rol în patogenie, însă biosinteza sa complexă face dificilă identificarea genelor critice a căror inactivare ar conduce la atenuare. O serie de proteine secretate de *M.tuberculosis* ar putea activa ca factori de virulenţă: fosfolipaze C, lipaze, esteraze şi proteaze. În fine bacteria are proteine de stocare care îi permit supravieţuirea în mediul sărac nutritiv din fagosom.

În ultimele decenii devine tot mai dificilă depistarea micobacteriei tuberculozei utilizând exclusiv metodele clasice. Agentul patogen şi-a schimbat proprietăţile sale tinctoriale şi morfologice, consecinţă a utilizării pe larg şi necontrolate a preparatelor antituberculoase. Tot mai des apar forme bacilare care nu mai menţin coloranţii anilinici la decolorarea cu acizi sau alcool, aşa numiţii "bacili albaştri". Unele tulpini îşi pierd proprietatea de a mai creşte pe mediile nutritive de rutină. În asemenea cazuri tuberculoza nu este diagnosticată sau este confirmată tardiv.

Formele ***L-micobacteriene*** iau naştere sub acţiunea unor factori nefavorabili, cum sunt diverse antibiotice, anumite substanţe chimice, radiaţii etc. Au fost obţinute forme L-micobacteriene la tulpina de referinţă avirulentă $H_{37}Ra$, la tulpina BCG, la *M.smegmati*, care au fost supuse agenţilor inductori ca streptomicina, izoniazida. Ele se deosebesc din punct de vedere morfologic şi biologic de bacteriile normale sub raportul proprietăţilor biochimice, al patogenităţii şi al exigenţelor nutritive. Aceste forme sunt lipsite de perete celular, de unde şi denumirea lor de „protoplaşti" sau de „bacili nuzi". Absenţa peretelui explică lipsa acidorezistenţei. Lipsa peretelui celular în cazul formelor L-micobacteriene conferă acestora o plasticitate suficientă pentru a le permite trecerea prin filtre cu pori de 2 μ. Utilizarea în paralel cu metodele clasice a metodei de evidenţiere a formelor L-micobacteriene trebuie să contribuie la precizarea diagnosticului.

Tulpina ***Mycobacterium tuberculosis genotipul Beijing*** este o tulpină sălbatică, descrisă pentru prima dată în 1995 în China, regiunea Beijing (de unde şi denumirea). Această tulpină este foarte răspândită în ţările din Asia şi fostele republici ale Uniunii Sovietice. Acest genotip se răspândeşte tot mai mult şi în alte regiuni ale globului şi foarte des este cauza izbucnirii unor erupţii de tuberculoză rezistentă către preparatele antituberculoase. Genotipul în cauză este caracterizat printr-o patogenitate, virulenţă şi predispunere la rezistenţă către preparatele antituberculoase diferită de tulpina *M.tuberculosis* clasică. Tulpina W este un subtip al aceluiaşi genotip Beijing. În rezultatul cercetărilor a peste 29000 pacienţi cu TB în 45 studii din 35 ţări, au fost descrise 4 variante ale genotipului Beijing/W: 1.endemic, neasociat cu rezistenţa la medicamente (prevalenţă majoră în Asia de Est, prevalenţă joasă în SUA); 2.epidemic, asociat cu rezistenţa la medicamente (prevalenţă majoră în Cuba, fostele republici ale Uniunii Sovietice, Vietnam, Africa de Sud şi prevalenţă joasă în Europa de West); 3. epidemic, dar sensibil la medicamente (Malavi,Argentina); 4. prevalenţă foarte joasă ori absentă (în unele ţări din Europa şi Africa). Aceste cercetări au confirmat că genotipul Beijing/W este un patogen sporadic (care apare sub formă de erupţii) în mai multe regiuni şi predomină endemic în altele; este frecvent asociat de rezistenţa la preparatele medicamentoase.

## 3.2. CLASIFICAŢIA (TAXONOMIA) GENULUI MYCOBACTERIUM

Sunt descrise mai mult de 70 de specii de micobacterii facultativ saprofite (sau după alţi autori potenţial patogene), care reprezintă bacili acido-alcoolo-rezistenţi (BAAR), dar care nu cauzează tuberculoza sau lepra la om. Aceste micobacterii numite non-tuberculoase (NTM) se întâlnesc des în mediul înconjurător, în unele bazinuri de apă şi o parte din ele pot fi izolate în activitatea de rutină a laboratoarelor. Din patologiile provocate de micobacteriile non-tuberculoase mai des întâlnită poate fi granuloma la peşti, cauzată de *Mycobacterium marinum*. *Mycobacterium avium-intracellulare* este agentul etiologic la unele infecţii la păsări, dar poate provoca şi unele patologii sistemice la om. Unele specii

de micobacterii non-tuberculoase, care provoacă patologii mai frecvente la om, cum ar fi *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium gordonae*, sunt descrise în mai multe articole de specialitate medicală.

O primă clasificare a micobacteriilor a fost făcută de Runyon, care a grupat micobacteriile în dependenţă de patogenitate pentru om. Acelaşi autor a propus clasificarea micobacteriilor non-tuberculoase în dependenţă de proprietăţile tinctoriale şi de cultivare, şi anume: formarea de pigment şi viteza de multiplicare la creştere pe medii solide. Clasificarea micobacteriilor după caracteristicile de patogenitate este prezentată în tabela 3.1.

**Tabela 3.1.**

**Clasificarea micobacteriilor după caracteristicile de patogenitate**

| Patogenitate | Denumire |
|---|---|
| **Patogene** | M.tuberculosis, M.bovis, M.africanum, M.microti, M.leprae |
| **Patogene potenţial (facultativ saprofite)** | M.avium, M.intracellulare, M.kanssasii, M.malmoense, M.xenopi, M.fortuitum, M.chelonae |
| **Saprofite** | M.gordonae, M.terrae, M.triviale, M.phlei, M.flavescens, M.gastri |

Clasificarea micobacteriilor după proprietăţi morfologice şi de multiplicare este prezentată în tabela 3.2.

**Tabela 3.2.**

**Clasificarea micobacteriilor non-tuberculoase după *Runyon***
(proprietăţi morfologice şi de multiplicare)

| Grupa | Denumire grupa | Reprezentanţi principali |
|---|---|---|
| **Grupa 1** | Fotochromogene<br>Photochromogens | *Mycobacterium kansasii, M.marinum*<br>*Mycobacterium simiae* |
| **Grupa 2** | Scotochromogene<br>Scotochromogens | *Mycobacterium scrofulaceum*<br>*Mycobacterium szulgai*<br>*Mycobacterium gordonae*<br>*Mycobacterium xenopi*<br>*Mycobacterium flavescens*<br>*Mycobacterium thermoresistible* |
| **Grupa 3** | Ne-fotochromogene<br>Non-Chromogens | *Mycobacterium malmoense*<br>*Mycobacterium xenopi*<br>*Mycobacterium avium-intracellulare*<br>*Mycobacterium gastri*<br>*Mycobacterium terrae-triviale complex*<br>*Mycobacterium haemophilum* |
| **Grupa 4** | Micobacterii cu creştere rapidă (3-5 zile)<br>Rapid Growers | *Mycobacterium fortuitum*<br>*Mycobacterium chelonae*<br>*Mycobacterium abscessus*<br>*Mycobacterium smegmatis*<br>*Mycobacterium phlei* |

Micobacteriile non-tuberculoase din grupa 4, cu creştere rapidă, sunt considerate facultativ saprofite, pot cauza foarte rar patologii la om. Unele specii pot provoca patologii în ţesuturi traumatizate (răni) sau la persoanele cu imunodeficienţe. Astfel de micobacterii sunt clasificate ca condiţionat patogene.

## 3.3. IMUNOMORFOPATOGENEZA TUBERCULOZEI PRIMARE

Sistemul imun se află în mod normal într-o stare de homeostază în aşteptarea stimulării de către antigenele străine. Activarea sistemului imun este o componentă esenţială pentru un răspuns imun adecvat la antigene. Modificările morfopatologice şi imunologice în cadrul tuberculozei pulmonare au un caracter diferit - reacţii inflamatorii nespecifice, specifice şi paraspecifice.

**Mecanismele nespecifice de apărare**

La pătrunderea agentului patogen în organism se implică în primul rând în „luptă" factorii naturali nespecifici ai imunităţii. Acestea sunt barierele mecanice („capcanele" anatomice ale aparatului respirator superior, mucoasa cavităţii nazale, elevatorul mucociliar cu epurarea căilor respiratorii traheo-bronşial a particulelor inhalate, care au diametrul mai mare de 10 microni). Barierele fiziologice (chimice) reprezintă secretul mucoasei căilor respiratorii, care conţine fermentul lizosim, properdin, imunoglobulina A secretorie, complementul. Tusea şi strănutul contribuie la eliminarea agenţilor patogeni din căile respiratorii. Când barierele anatomice şi fiziologice sunt depăşite (diferite boli cronice ale aparatului respirator superior) micobacteriile de tuberculoză cu diametrul de 1-5 microni ajung în bronşiolile terminale şi alveole provocând un proces inflamator nespecific. Agentul cauzal provoacă în ţesut distrugerea unor elemente celulare care duc la eliberarea de mediatori chimici - histamina, serotonina etc. În consecinţă se măreşte permeabilitatea capilarelor cu formarea unui edem local (focar de pneumonie) şi pătrunderea per *diapedeisin* a elementelor sanguine. Aceste fenomene creează condiţii favorabile de fagocitoză pentru macrofagele locale, monocitele sanguine, celulele dendritice. Un aspect negativ al fagocitozei constă în pătrunderea unui număr de micobacterii intra- sau extracelular în circuitul sanguin şi fixarea lor la periferie în diferite ţesuturi şi organe. Aceste micobacterii persistă de obicei în forme „filtrabile" sau în forma „L" şi pot cauza tuberculoza extrarespiratorie în condiţiile scăderii imunităţii locale. Fagocitoza se expune prin 3 etape: adeziunea, ingerarea în fagozom şi digestia agentului patogen.

Infecţia cu *M.tuberculosis* reprezintă un model clasic de infecţie cu un patogen intracelular faţă de care organismul se protejează, elaborând un răspuns mediat celular. Este vorba despre un răspuns al limfocitelor *T* orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen.

Echilibrul dintre activitatea bacteriană a macrofagului şi virulenţa bacilului este probabil corelat cu existenţa peretelui celular bogat în lipide şi a capsulei sale glicolipidice, care conferă rezistenţă la acţiunea complementului şi a radicalilor liberi ai fagocitelor. La stadiul iniţial al interacţiunii „bacterie-macrofag" are loc limitarea multiplicării bacilare prin producţia de enzime proteolitice şi citochine. Dacă bacilii se multiplică, creşterea lor determină rapid distrugerea macrofagului care se lezează. Monocitele neactivate, atrase din curentul sanguin la locul respectiv de către factorii chemotactici diverşi, fagocitează bacilii eliberaţi din macrofagele lezate. Aceste stadii iniţiale ale infecţiei sunt de obicei asimptomatice. La a 6-8 săptămână de la infecţie se dezvoltă 2 reacţii suplimentare ale gazdei la acţiunea *M.tuberculosis*: o reacţie de distrugere tisulară şi o reacţie de activare a macrofagelor. *Reacţia de distrugere tisulară* este rezultatul unei reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenul bacilar, care distruge macrofagele neactivate ce conţin bacili în diviziune. *Reacţia de activare a macrofagelor* este un fenomen celular mediat ce determină activarea macrofagelor capabile să distrugă şi să fagociteze bacilii tuberculoşi. Ambele reacţii

pot inhiba creşterea micobacteriilor, între ele existând un echilibru care determină forma de tuberculoză ce se va instala ulterior.

Actual s-a stabilit, că în prima linie de apărare sunt *gama* şi *delta T*- limfocitele intraepiteliale, care au rol de grăniceri. Pentru recunoaşterea antigenului ele nu au nevoie de complexul genic major de histocompatibilitate şi sunt capabile de a distruge agentul patogen până la includerea macrofagelor. După stimularea antigenică ele se pot preface în CD4+ şi CD8+. Aceste limfocite γ şi δ în ordine cronologică primele reacţionează la agentul patogen pătruns în celulele epiteliale în orice localizare. Recunoaşterea antigenului, activarea lor, producţia citokinelor, atragerea granulocitelor, monocitelor constituie I etapă de apărare naturală a organismului. S-a stabilit că în tuberculoză numărul de γ şi δ limfocite este majorat, îndeosebi în faza acută. Dacă boala capătă un caracter cronic numărul lor scade. Nu este exclusă că cronicizarea procesului are loc din cauza insuficienţei lor intraepiteliale.

Macrofagele-monocitele au fost considerate iniţial drept principalele celule prezentatoare de antigen (APC) ale sistemului imun. Acum este evident că celulele dendritice (Langergans) sunt cele mai potente şi efective APC ale organismului. Ele se disting printr-o capacitate excepţională de prezentare antigenică, exprimând niveluri înalte de MHC clasa II. Sunt prezentate în sânge în număr mic, 0,1% din totalul leucocitelor sanguine şi circulă în sânge între diferite organe. Ele sunt APC - derivate din măduva osoasă.

Celulele dendritice foliculare (CDF) se află în centrul germinativ al ganglionilor limfatici şi exercită funcţia de captare a infecţiei în nodulii limfatici. Astfel, cele 3 tipuri de celule care sunt prezentatorii primari ai fragmentelor peptidice antigenice către celulele T sunt: macrofagele, monocitele şi celulele dendritice.

Macrofagele neactivate distrug o parte din bacilii ingeraţi, îi prelucrează antigenic şi exteriorizează pe suprafaţa lor antigene specifice micobacteriilor şi citokinelor de tip IL-1, factorul de necroză tumorală (TNFα - tumor necrosis factor-alpha). Funcţia prezentatoare de antigene este determinată genetic. Antigenele *M.tuberculosis* sunt prezentate pe suprafaţa macrofagelor în asociere cu moleculele complexului major de histocompatibilitate determinate de alelele HLA ale celulei gazdă. Răspunsurile imune şi inflamatorii locale din zona cu antigen reglează exprimarea moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale, promovând acumularea de limfocite în zona respectivă, rularea limfocitelor fiind mediată de selectină şi integrină. Antigenul este prelucrat de celulele dentrice, sau de macrofage, monocite şi prezentat unui număr mic de celule TH1.

Macrofagele, prin intermediul interleucinei-1 atrag din circulaţie limfocitele T şi le transmit informaţia genetică. T-limfocitele helper (TH1) cu fenotip CD4+ secretă IL-2, γ interferonul (γIFN) şi factorul de necroză tumorală (TNF) şi recunosc antigenele prezentate de T macrofage în asociere cu moleculele de clasa a II-a ale complexului major de histocompatibilitate (MHC). T limfocitele supresori cu fenotip CD8+ recunosc antigenele în asociere cu moleculele de clasa I ale MHC.

Activarea macrofagelor de către limfocitul TH1 sporeşte puterea macrofagelor de a distruge bacilii fagocitaţi şi este apreciată ca *imunitatea mediată celular.*

Ambele subpopulaţii sunt celule imunomodulatorii şi sunt determinate genetic. CD8+ promovează acţiunea macrofagelor la formarea efectului *hipersensibilizării de tip întârziat.* Unul din citokinele importante produse de macrofage este IL-12 care contribuie la mărirea numărului de TH1 şi sporeşte activitatea răspunsului imun celular. Odată cu implicarea în procesul imun al macrofagelor activate şi al T-limfocitelor se începe *inflamaţia specifică.* Dacă macrofagele activate de T-limfocite helper nu reuşesc distrugerea infecţiei (care este masivă), atunci în proces se implică limfocitele CD8+ citotoxice care determină apariţia granulomului.

**Mecanismele leziunii imune**

1. Recunoaşterea specifică a antigenului, proces mediat de macrofage şi pe calea alternă a complementului;
2. migrarea limfocitelor către locurile unde se află antigenul;

3. amplificarea răspunsului inflamator prin recrutarea de către componentele complementului, citokine etc.a celulelor efectoare specifice şi nespecifice;
4. participarea macrofagelor şi limfocitelor la distrugerea antigenului şi îndepărtarea resturilor antigenice prin fagocitoză.

Aceste mecanisme finalizează în răspunsuri inflamatorii şi imune bine controlate care protejează organismul de antigenul agresor. Disfuncţia fiecărui sistem de apărare a organismului poate leza ţesuturile gazdei şi produce boală cu manifestări clinice.

Celulele TCD8+ citotoxice sunt activate de IL-2 pentru a deveni celule killer. Odată recrutate, macrofagele suferă frecvent transformarea celulară epitelioidă şi formează celule gigante ca răspuns la IL-4 şi INF-γ. Acest tip de infiltrat celular mononuclear se numeşte *inflamaţie granulomatoasă* şi este caracteristic pentru tuberculoză.

În decursul infecţiilor cu bacterii facultativ intracelulare, interacţiunea dintre patogen şi celulele sistemului imun reprezintă un fenomen localizat, leziunea granulomatoasă fiind "sediul central" al răspunsului imun. Incapacitatea organismului gazdă de a forma granulomul sau distrugerea acestei leziuni organizate are ca rezultat agravarea afecţiunii cauzate de agentul infecţios. Pe de altă parte, leziunile granulomatoase extinse produc perturbări ale funcţiilor ţesutului în care este localizat transformându-se dintr-un factor de protecţie în unul patogenetic.

Inflamaţia granulomatoasă reprezintă un aspect histopatologic de inflamaţie cronică, caracterizat printr-o reacţie predominant celulară, numit granulom. Sub influenţa citokinelor are loc transformarea celulelor nespecifice (macrofage, monocite, granulocite) în celule specifice. Astfel, granulomul tuberculos reprezintă un focar tuberculos cu necroză în centru, în care se apreciază *M.tuberculosis*, înconjurat de celule epitelioide, celule gigante Langhans, un strat de celule limfoide şi altul de ţesut conjunctiv, care limitează granulomul (fig. 3.1). La formarea necrozei în centrul granulomului contribuie limfocitele CD8+ citotoxice, TNF, apoptoza.

TNFα (cahexin) - este produs de monocite macrofage, T-limfocite. Este un citokin inflamator. În cantităţi mici măreşte sinteza celulelor adezive pe celulele endoteliale, ce permite neutrofilelor să se lipească de peretele vaselor în locul inflamaţiei. TNF sporeşte sinteza T-limfocitelor helper. În concentraţii mari el este cunoscut ca cahexin, din cauza inhibării lipazei lipoproteinice a ţesutului adipos, micşorând utilizarea acizilor graşi. Aceasta contribuie la caşexie. TNF este cauza necrozei celulelor din motivul formării trombozelor intravasculare. TNF măreşte producţia IL-1, IL-6 şi expresia moleculelor MHC clasa I. Împreună cu γ-interferonul sporeşte expresia moleculelor MHC clasa II a macrofagelor.

TNFβ (limfotoxin) - este produs de T-limfocitele activate. Funcţia principală este inducţia apoptozei celulei-ţintă.

**Apoptoza** - este o formă de „moarte celulară" programată. Unul din receptorii membranei celulare pe suprafaţa macrofagelor, T-limfocitelor este o proteină Fas ligand (FASL). El este reprezentantul TNF. Indu cţia apoptozei se efectuează de către CD8+ care produce o proteină specială - perforin, capabilă să producă defecte (găuri) în membrana celulei atacate. CD8+ produce proteaze în formă de granule, numite la etapa fatală granzime („sărutul mortal") în interacţiunea CD8+ şi celulei-ţintă atacate perforinul defectează membrana micobacteriei şi granzimele pătrund înăuntrul ei. Ca rezultat se include mecanismul de apoptoză, care se soldează cu fragmentarea nucleului. Acest mecanism de moarte celulară este influenţat de THFα.

**Tabloul morfologic al inflamaţiei tuberculoase** constă din 3 tipuri:
- I tip de reacţii au la baza lor hipersensibilitatea de tip întârziat şi se caracterizează prin reacţii inflamatorii productive;
- al II tip - exudativ-necrotice, ca rezultat al reacţiilor imune;
- al III tip - mixt.

Formarea **granulomului** reprezintă un mecanism de protecţie al organismului faţă de infecţia cu bacterii facultativ intracelulare, rolul său fiind de limitare a replicării bacteriene şi de localizare a procesului infecţios. Aceste deziderate sunt realizate prin:

- Activarea macrofagelor, celule care au capacitatea de a inhiba creşterea bacteriei;
- Încapsularea leziunii prin fibroză şi calcificare;
- Procese de necroză care duc la reducerea nutrienţilor şi a aportului de oxigen.

Totuşi, în cele mai multe cazuri, reacţiile imune de la nivelul leziunii granulomatoase nu reuşesc eradicarea agenţilor patogeni care vor supravieţui în stare de latenţă. Între bacteria persistentă în focar şi mecanismele de apărare ale gazdei se stabileşte un echilibru labil, care poate fi menţinut perioade îndelungate de timp.

Granulomul tuberculos poate evolua în 5 moduri diferite după constituire:

1) Menţinerea echilibrului dintre bacilul persistent şi răspunsul imun local de apărare, cu păstrarea unei stări de imunitate în absenţa semnelor clinice de boală. La mai mult de 90% din persoanele infectate cu *M.tuberculosis* infecţia rămâne la acest stadiu.
2) Rareori reacţiilor imune de la nivelul granulomului le reuşeşte eradicarea bacteriei.
3) În cazul unui răspuns imun exagerat, reacţiile de necroză se intensifică, afectând ţesuturile pe o arie extinsă. Secreţia exagerată de citokine duce la apariţia fibrozei pulmonare. Bacteria rămâne localizată în interiorul leziunii necrotice. Manifestările clinice vor fi cele cauzate de afectarea pulmonară, evoluţia fiind benignă.
4) Ramolirea leziunii granulomatoase ca urmare a acţiunii mecanismelor citolitice. În detritusul celular *M.tuberculosis* va creste necontrolat, iar la nivelul ţesuturilor organului afectat apar leziuni extensive. Se produce diseminarea infecţiei micobacteriene pe cale hematogenă cu apariţia de localizări secundare ale infecţiei iar eliminarea conţinutului infectat al granulomului în căile bronho-alveolare favorizează răspândirea bacililor în mediul înconjurător. TNF poate fi eliberat în circulaţie, cauzând apariţia caşexiei. Boala are o evoluţie malignă şi este înalt contagioasă.
5) În cazul unui răspuns imun insuficient sau defectuos al LT, leziunea granulomatoasă se dezintegrează rapid şi bacilul este diseminat. La pacienţii cu imunodeficienţe severe (SIDA) leziunea granulomatoasă nu se dezvoltă, afecţiunea având de la început o evoluţie diseminată, în general letală.

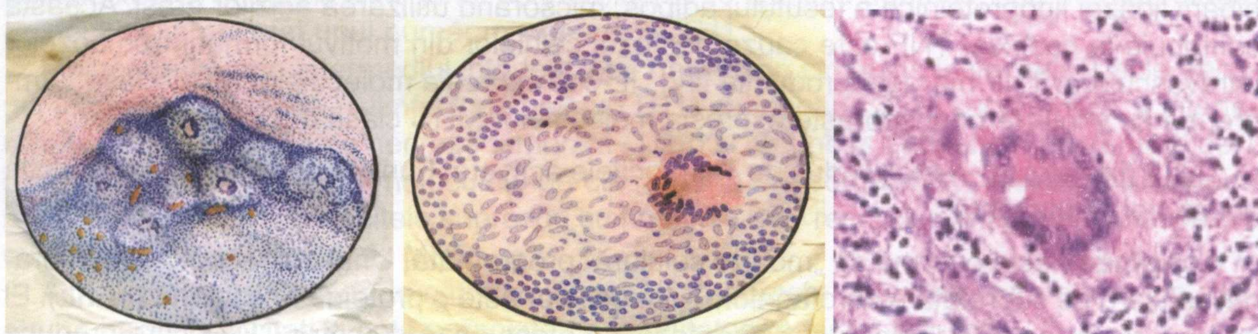


**Fig. 3.1. Granulomul tuberculos**

Din cauza activării fibroblaştilor, granulomul este înconjurat de un strat de ţesut conjunctiv, care limitează procesul patologic.

Acumularea de granuloame contribuie la formarea afectului primar (I-ul component) al complexului tuberculos primar, situat în segmentele bine aerate ale plămânilor (3, 4, 5, 8), sub-pleural, mai des pe dreapta. De aici infecţia, care nu a putut fi reţinută de către apărarea imună celulară, pătrunde în vasele limfatice, formând limfangita (al II-lea component) şi este reţinută în ganglionii limfatici regionali (intratoracici), formând al III-lea component al complexului primar - adenopatia hilară.

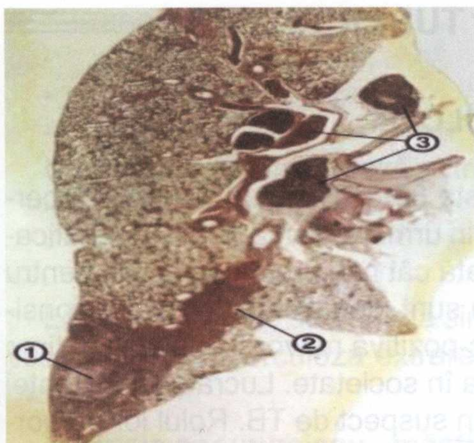



**Fig. 3.2.**
Secțiune histotopografică a plămânului și a ganglionilor limfatici intratoracici: Complex tuberculos primar: 1.afectul primar în plămân; 2.limfangita; 3.adenopatia. Colorația cu hematoxilin și eozin.

Reacțiile imune de interacțiune și sensibilizare a macrofagelor și T-limfocitelor activate și acumularea lor până la dezvoltarea sfârșitului logic (formarea granulomului) contribuie la dezvoltarea unor reacții în diferite organe, numite de A.Strucov paraspecifice. Ele au o origine toxico-alergică, polimorfă, de tip mononuclear.

A.Strucov descrie 5 tipuri de reacții paraspecifice:

- reacție macrofagală difuză,
- reacție macrofagală nodulară,
- infiltrație limfo-histiocitară,
- vasculite nespecifice,
- necroze fibrinoide.

Aceste reacții se dezvoltă în diferite organe și țesuturi, provocând un polimorfism clinic în formă de "măști" ale tuberculozei.

Primele 3 tipuri de reacții se întâlnesc mai des.

1. **Reacție macrofagală difuză** - o acumulare de celule macrofagale extinsă în capsulele și interstițiul multor organe interne, în foițele seroase, miocard, etc. Această reacție manifestă o hiperergie a organismului și o stare neechilibrată a imunității celulare.
2. **Reacție macrofagală nodulară** - localizarea preponderentă este în miocard cu formarea granulomelor macrofagal-limfocitare în jurul vaselor sangvine asemănătoare cu cele reumatice.
3. **Infiltrație limfo-histiocitară**, care se atestă în capsulă și stroma organelor (plămâni, miocard, epicard, renichi, ficat etc.). În rezultatul acestor reacții apar miocardite, nefrite, hepatite interstițiale
4. **Vasculitele nespecifice** implică în proces vasele sanguine ale microcirculației și se manifestă prin infiltrații limfoide perivasculare de tip coronarit etc.
5. **Necroze fibrinoide** se dezvoltă atât în focarele de inflamație specifică, cât și în afara lor, se pot localiza în vasele sanguine, în peretele alveolar și în interstițiu, deseori sunt însoțite de formarea trombelor.

Aceste reacții paraspecifice fiind morfologic nespecifice au la baza lor etiologia tuberculoasă. Multitudinea modificărilor paraspecifice și a reacțiilor celulare sunt rezultatul proceselor imunologice. Aceste reacții constau în pronunțarea stării alergice a organismului caracteristice tuberculozei primare la copii și adolescenți și tuberculozei diseminate și au un caracter hiperergic. După caracterul reacțiilor celulare primele 3 tipuri reprezintă o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat, al 4-lea - de tip imediat, iar al 5-lea - de tip mixt.

# 4. DEPISTAREA ŞI DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

## 4.1. DEPISTAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza afectează preponderent plămânii - în peste 80-85% cazuri. La adult tuberculoza pulmonară este deseori microscopic pozitivă şi, prin urmare, contagioasă. Identificarea suspecţilor de tuberculoză pulmonară trebuie efectuată cât mai precoce posibil, pentru a preveni răspândirea infecţiei. Dacă suspecţii de TB nu sunt identificaţi, un număr considerabil de bolnavi cu tuberculoză pulmonară microscopic-pozitivă nu vor fi depistaţi în timp real. Aceşti bolnavi vor continua să răspândească infecţia în societate. Lucrătorii asistenţei medicale primare (AMP) sunt primii care au contact cu un suspect de TB. Rolul lor primordial constă în depistarea cât mai precoce a persoanelor cu simptome sugestive de tuberculoză şi trimiterea lor la specialiştii ftiziopneumologi, astfel contribuind la depistarea precoce, diminuarea răspândirii infecţiei şi respectiv micşorarea numărului cazurilor de TB.

Principala metodă de depistare a TB la nivelul medicinii primare este metoda **pasivă**, care include identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical. A doua metodă de identificare a pacienţilor de tuberculoza este cea **activă** care include examinarea radiologică la adulţi (radiofotografia medicală) din grupele periclitate şi cele cu risc sporit de îmbolnăvire. Copiii se examinează prin testarea tuberculinică (la necesitate radiografia toracică).

**Pentru examinarea pacientului cu simptome sugestive TB este necesară:**

1. **Obţinerea** unui istoric medical corect
   - Date anamnestice
     1. Prezenţa simptomelor caracteristice tuberculozei
     2. Expunerea la TB
     3. Istoricul de TB (infecţie sau boală)
     4. Factori de risc pentru TB
2. **Efectuarea** examenului fizic
   - Starea generală
   - Date percutorii, palpatorii şi stetoacustice
   - Reacţii paraspecifice (eritem nodos pe gambe, cherato-conjuctivita flictenuloasă etc., preponderent la copii)
   - Adenopatie regională
3. **Trimiterea** pacientului la ftiziopneumolog, unde diagnosticul de tuberculoză va fi confirmat sau infirmat.
4. **Metodele clinice de laborator:**
   - Diagnosticul microbiologic
   - Testul tuberculinic
   - Examenul radiologic
   - Investigaţii clinice de laborator

**Schema examinării pacientului cu simptome sugestive TB (vezi anexa 2).**

**Metoda pasivă**

Cel mai comun simptom (95% cazuri) este tusea care durează cel puţin 3 săptămâni. Persoanele care prezintă acest semn clinic necesită îndreptarea la ftiziopneumolog pentru a efectua urgent microscopia sputei..

Tusea poate fi însoţită şi de alte semne clinice:

- astenie;
- febră;
- transpiraţie;

- anorexie;
- pierdere ponderală;
- hemoptizie, hemoragie;
- dispnee.

Un pacient cu tuberculoză extrapulmonară poate avea simptoame generale:
- scădere ponderală;
- febră;
- transpirații nocturne.

La aceste semne se adaugă simptomatologia organului afectat. Odată ce pacientul este suspectat de tuberculoză extrarespiratorie el necesită îndreptarea la medicul ftiziopneumolog.

**Formele ascunse sau „măştile" tuberculozei necesită o atenție deosebită:**
- pneumonică;
- bronşitică;
- gripală;
- laringiană;
- hemoptoică etc.

Este important ca membrii familiilor ce au fost în contact cu pacienții microscopic pozitivi şi cu simptoame de tuberculoză să fie îndreptați la medicul ftiziopneumolog pentru o examinare mai detaliată.

Cunoaşterea simptomatologiei tuberculozei este decisivă în depistarea precoce a bolii. Lucrătorii AMP, la depistarea un pacient cu simptome sugestive de tuberculoză sau cu un examen radiologic pulmonar anormal, trebuie să direcționeze pacientul către un medic specialist (ftiziopneumolog), care va efectua examinările necesare pentru a infirma sau confirma tuberculoza. Persoanele cu tuberculoză pot rămâne asimptomatice. Mai mult de 90% din pacienți cu afectare pulmonară rapid progresivă au una sau mai multe simptome clinice. Aceste simptome apar imediat după debutul bolii determinând mulți bolnavi de tuberculoză să ceară sfatul medical. Simptomele tuberculozei pot fi depistate la pacienții care nu cunosc semnele tipice de TB şi care se prezintă la o unitate de medicină primară pentru tratamentul altor afecțiuni.

**Metoda activă**

Este importantă examinarea periodică, conform unui algoritm prestabilit, a grupurilor de risc sporit de infectare şi dezvoltare a tuberculozei.. Un risc sporit pentru expunere la infecție o au următoarele categorii:
- persoanele care au contactat cu bolnavii de TB baciliferi sau cu tuberculoză activă fără eliminări de bacili;
- persoanele care au contactat cu animalele bolnave de tuberculoză;
- pacienții cu sechele posttuberculoase;
- bolnavii cu maladii cronice pulmonare nespecifice;
- persoanele cu etilism cronic, narcomanie, HIV infectați;
- pacienții cu diabet zaharat, ulcer stomacal;
- bolnavii tratați cu imunodepresante (inclusiv şi cu corticosteroizi);
- gravidele şi perioada postnatală;
- copiii nevaccinați;
- persoanele cu dezavantaj material (pensionarii, invalizii, neangajații în câmpul muncii etc.)
- persoanele cu condiții de trai nesatisfăcătoare (boschetarii, căminele şi apartamentele aglomerate, subsolurile etc.);
- lucrătorii cu condiții nesatisfăcătoare de muncă (migrația, surmenaj fizic şi psihic, alte noxe profesionale);
- contingentul de deținuți, inclusiv în primele 6 luni după eliberare.

Componența grupelor de risc nu este constantă şi este supusă schimbărilor dinamice permanente, în legătură cu care e necesară modificarea şi perfecționarea lor în dependen-

ţă de situaţia epidemiologică şi social-economică din teren. În cazul apariţiei simptomologiei sugestive pentru tuberculoză persoanele din aceste grupe vor fi examinaţi conform documentelor în vigoare ale Ministerului Sănătăţii.

Grupele periclitante sunt examinate pentru prevenirea răspândirii tuberculozei de către angajaţii din sfera de deservire a populaţiei (salariaţii din întreprinderile alimentare, instituţiile medicale, comunale şi cele pentru copii) care se realizează prin examene medicale profilactice şi periodice ale acestor angajaţi (la angajare şi o dată pe an).

Sunt supuse controlului radiologic persoanele care se angajează la serviciu, studii, premilitarii, la depunerea actelor pentru căsătorie, plecarea peste hotare sau cu alte scopuri diagnostice sau profilactice (control radiologic ocazional). Radiofotografia medicală este contraindicată copiilor, adolescenţilor (băieţii până la 16 ani, fetele până la 18 ani), femeilor gravide şi în perioada postnatală. La prezenta manifestărilor clinice metoda radiologică de examinare va fi radiografia cutiei toracice - radiaţia mai mică (0,1 R) şi posibilităţi diagnostice mai mari, radiografia medicală (0,56 R).

## 4.2. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC

***Depistarea micobacteriei tuberculozei este elementul esenţial pentru:***

- diagnosticul TB la persoanele cu simptoame clinice;
- diagnosticul diferenţial al modificărilor pulmonare radiologice;
- urmărirea evoluţiei clinice şi a eficacităţii tratamentului;
- aprecierea sensibilităţii agentului patogen la preparatele antituberculoase şi corijarea schemelor de tratament;
- evaluarea vindecării;
- aprecierea contagiozităţii unui caz de boală.

Serviciul de microbiologie în ţările cu morbiditatea înaltă a tuberculozei trebuie să constituie componentul principal în Programele Naţionale de Tuberculoză. La etapa actuală când incidenţa tuberculozei creşte pe plan mondial, odată cu răspândirea tot mai largă a infecţiei HIV/SIDA şi mai ales odată cu apariţia tot mai frecventă a formelor multirezistente de tuberculoză, microbiologiei tuberculozei îi revine un rol deosebit de important în toate programele ştiinţifice şi practice consacrate problemelor de control al tuberculozei.

Materialul patologic folosit pentru depistarea *M.tuberculosis* în tuberculoza pulmonară este sputa. În fiecare caz suspect de tuberculoză trebuie să se asigure colectarea a 3 probe de spută timp de 2 zile consecutive.

Daca pacientul nu elimină spută, pot fi folosite alte materiale patologice: lavajul bronşic, tubajul gastric, produsele recoltate prin bronhoscop, sputa indusă.

În TB extrapulmonară pentru depistarea *M.tuberculosis* se folosesc următoarele materiale patologice: exsudatul pleural, lichidul cefalorahidian, ţesutul afectat, urina etc.

Produsele recoltate prin bronhoscop, în cursul manevrei de bronhoscopie, constituie un material foarte informativ pentru orice investigaţie microbiologică cu scop de diagnostic. Deasemenea sunt informative produsele provenite prin biopsii sau prin puncţii. Însă cel mai frecvent sunt examinate microscopic produsele provenite din secreţia bronhoalveolară.

**Recoltarea sputei la persoanele cu simptoame clinice caracteristice tuberculozei**

Pentru o examinare microbiologică în scopul diagnosticării tuberculozei sunt necesare minimum **3 probe** de produs patologic recoltate în timp diferit (2 zile).

**Proba 1 (pe loc)**. În ziua când pacientul se prezintă în cabinetul de tuberculoză la ftiziopneumolog, el este îndreptat la punctul de recoltare, unde în prezenţa cadrului medical se va recolta **prima probă** de spută.

**Proba 2 (proba matinală)**. După recoltarea pe loc a probei de spută, pacientul primeşte un container steril, în care trebuie să recolteze **a doua probă** de spută a doua zi dimineaţa, imediat după trezire (sau pe parcursul a două-trei ore după trezire),.

**Proba 3 (pe loc)**. Pacientul aduce containerul cu proba de spută matinală la punctul de recoltare, unde în prezenţa lucrătorului medical se va recolta **a treia probă** de spută.

Dacă produsul patologic va fi examinat şi prin metoda de însămânţare, atunci recoltarea se va face fie

înainte de administrarea oricărui tuberculostatic, fie după o întrerupere de minimum 3 zile a acestuia. Pentru persoanele care au primit (sau primesc) tratament cu antibiotice spectru larg examinarea se va efectua după 2 zile de întrerupere a tratamentului. În chimioterapia intermitentă se va profita de pauzele dintre prize, recoltarea produselor efectuându-se în ajunul următoarei prize.

## Metode microbiologice de depistare, izolare şi testare a sensibilităţii *M.tuberculosis*

1. **Examenul microscopic:**
   - Colorarea Ziehl-Neelson
   - Colorarea cu fluorocromi (auramin-rodamină)
2. **Examenul bacteriologic (examenul prin cultură):**
   - Însămânţarea pe medii nutritive solide (Lowenstein-Jensen)
   - Cultivarea micobacteriilor pe medii lichide (BACTEC, MB/BacT)
3. **Metodele alternative de examinare microbiologică:**
   - Tehnicile biologiei moleculare (reacţia de polimerizare în lanţ)

**Examenul microscopic.**

Examenul microscopic se efectuează în tuberculoză cu scopul:

- depistării unor bolnavi noi, eliminatori de bacili şi pentru diagnosticul precoce al TB,
- monitorizării bacteriologice in dinamică a bolnavilor cu diagnosticul de tuberculoză confirmat şi verificarea eficacităţii tratamentului.

Punerea în evidenţă la microscop a micobacteriilor se bazează pe proprietatea comună a tuturor speciilor genului *Mycobacterium*, acido-alcoolo-rezistenţa. Din punct de vedere epidemiologic, examenul microscopic are o importanţă deosebit de mare, deoarece permite identificarea rapidă a surselor de mare infecţie. Gradul de infecţiozitate al bolnavilor de tuberculoză este în mare măsură legat şi de numărul de bacili eliminaţi. Rapiditatea prin care se pune diagnosticul prin examen microscopic permite instituirea la timp a tratamentului, ca şi luarea măsurilor de profilaxie în focarele cele mai periculoase din punct de vedere epidemiologic.

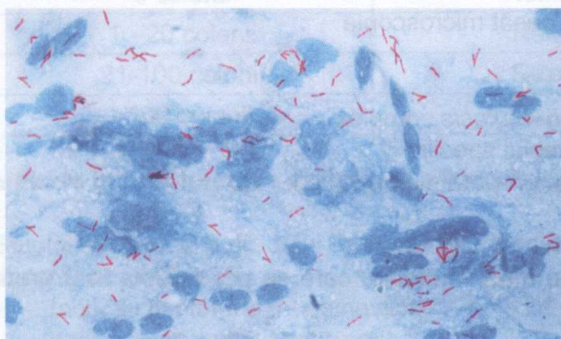
În cursul tratamentului cu tuberculostatice la bolnavii baciliferi examenul microscopic este metoda care permite aprecierea cantitativă a scăderii numărului de bacili şi al negativităţii. Aceste rezultate reprezintă criteriul cel mai important în urmărirea eficienţei chimioterapiei în primele luni ale tratamentului. Persistenţa examenului microscopic pozitiv este un criteriu al ineficienţei tratamentului şi un semn de depistare precoce al apariţiei chimiorezistenţei. Valoarea examenului microscopic pentru controlul bacteriologic în primele luni ale chimioterapiei este foarte mare, fiind o metodă mai eficientă decât însămânţarea în această perioadă. Metodele cunoscute de examen microscopic sunt:

- **colorarea frotiului prin metoda Ziehl-Neelsen** şi examinarea la microscop obişnuit;
- **colorarea cu substanţe fluorocrome** şi examinarea cu ajutorul microscopiei fluorescente. Ea măreşte rentabilitatea examenului microscopic cu 40% faţă de microscopia obişnuită.

Examenul microscopic al frotiurilor, efectuate din diferite produse biologice, permite confirmarea rapidă a diagnosticului la bolnavii cu tuberculoză, eliminatori de numeroşi bacili, care sunt surse importante de răspândire a infecţiei. Acest examen se realizează prin analiza frotiului, fie efectuat direct din produsul patologic, fie după o omogenizare şi concentrare prealabilă a acestuia, ceea ce măreşte randamentul investigaţiei.

Examenul microscopic al sputei pentru BAAR are o valoare exclusivă în diagnosticul precoce al tuberculozei. Acesta este superior altor metode prin confirmare rapidă, cost redus, accesibilitate majoră. Dar are şi unele dezavantaje - sensibilitatea redusă şi necesitatea corectitudinii în executare.

La colorarea cu fucsină fenicată micobacteriile tuberculozei se depistează sub formă de bacili fini, uşor încurbaţi, de culoare roşie-zmeurie, ce conţin cantităţi variate de granule. Microorganismele situate câte una, câte două sau în grupe se vizualizează bine pe fundalul albastru al altor componente ale preparatului. Aşezarea caracteristică a celulelor bacteriene este sub forma cifrei romane "V" (foto 1).



A



B

**Foto 4.1. A.** *M.tuberculosis*, coloraţia Ziehl-Neelson, x1000
**B.** *M.tuberculosis*, coloraţia auramin-rodamin x400

În interiorul unor celule bacteriene pot fi depistate regiuni de colorare mai intensă, în urma căreia ele se aseamănă cu “mărgele”, iar regiunile colorate mai slab se vizualizează sub formă de “fâşii”.

De asemenea, în preparat pot fi depistate şi forme modificate ale agentului patogen sub formă de aglomerare de granule acido-rezistente, structuri rotunde sferice L-transformate sau sub formă de miceliu. Totuşi, în caz de detectare a formelor modificate ale microorganismelor acido-rezistente, rezultatul pozitiv trebuie confirmat prin metode suplimentare de examinare. În caz contrar, rezultatul trebuie considerat negativ.

Unele microorganisme care nu aparţin *M.tuberculosis* pot avea diferite forme - de la bacili lungi până la coci cu intensitate de colorare diferită.

Micobacteriile non-tuberculoase pot să difere după gradul de acido-alcoolo-rezistenţă, ceea ce se poate evidenţia la decolorarea frotiului - la pierderea parţială a colorării acido-rezistente ele capătă culoare violet-zmeurie.

Metoda microscopică permite detectarea micobacteriilor în prezenţa a mai mult de 5 000 - 10 000 de corpi microbieni într-un ml de material. Această cantitate de micobacterii se conţine în sputa bolnavilor cu forme avansate în progresie, pe când în stadiul iniţial al maladiei, în lipsa destrucţiei ţesutului pulmonar,, cantitatea micobacteriilor eliminată de bolnav este sub limita de detectare prin metoda microscopică.

Astfel, la majoritatea bolnavilor care elimină o cantitate neînsemnată de micobacterii screning-ul primar menţionat mai sus este insuficient pentru depistarea procesului tuberculos şi trebuie suplimentat cu metode mai sensibile.

În afară de aceasta, detectarea microscopică a micobacteriilor acidorezistente nu permite tipizarea micobacteriilor în cadrul *M.tuberculosis* complex, precum şi diferenţierea de micobacteriile non-tuberculoase - agenţii patogeni ai micobacteriozelor şi micobacteriile saprofite care nu afectează omul şi animale şi, prin urmare, nu permit determinarea exactă a etiologiei procesului.

**Tabela 4.1**

**Modul de gradaţie al rezultatelor microscopiei metoda Ziehl-Neelsen**

| Număr BAAR | Rezultat | Gradaţie | Număr c/m necesar de examinat |
|---|---|---|---|
| 0 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Negativ | - | 100 |
| 1 9 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Pozitiv | numărul de bacili | 100 |
| 10 - 99 BAAR în 100 câmpuri microscopice | Pozitiv | 1+ Slab Pozitiv | 100 |
| 1 - 9 BAAR în fiecare câmp microscopic | Pozitiv | 2+ Moderat Pozitiv | 50 |
| >10 BAAR în fiecare câmp microscopic | Pozitiv | 3+ Intens Pozitiv ‡ | 20 |

**Examenul prin cultură**

*Metoda culturii* cu testarea sensibilităţii *M.tuberculosis este utilizată în scopul*:

- diagnosticului diferenţial al tuberculozei;
- testării sensibilităţii agentului patogen la preparatele antituberculoase;
- confirmării exacte a naturii tuberculoase a maladiei;
- determinării apartenenţei taxonomice a agentului patogen.

Izolarea micobacteriilor tuberculozei are particularităţile sale. Ele constau în multiplicarea excesiv de lentă a micobacteriilor - timpul de divizare a celulei microbiene constituie 18 - 20 ore. Aceasta necesită un termen îndelungat de incubaţie pentru a obţine creşterea vizibilă a coloniilor. Termenul îndelungat de incubaţie dictează necesitatea respectării unui şir de reguli pentru a păstra viabilitatea celulelor şi proprietăţilor de creştere a mediului nutritiv.

Avantajele principale în aplicarea culturii:

- Metoda de cultivare este cu mult mai sensibilă decât microscopia
- Permite izolarea culturii pure de micobacterii
- Permite diferenţierea tipului de micobacterii
- Permite tipizarea micobacteriilor în cadrul *M.tuberculosis* complex
- Permite determinarea exactă a etiologiei procesului specific
- Testarea sensibilităţii agentului patogen izolat la preparatele specifice.

**Mediile nutritive pentru cultivarea micobacteriilor**

Pentru cultivarea micobacteriilor se folosesc diferite medii nutritive, care se pot selecta în 3 grupe de bază:

- medii nutritive solide pe bază de ou;
- medii nutritive solide sau semilichide pe bază de geloză;
- medii nutritive lichide sintetice şi semisintetice.

Fiecare din aceste medii are proprietăţi pozitive şi negative.

În legătura cu aceasta, pentru sporirea eficienţei metodei culturii se recomandă efectuarea concomitentă a cultivării micobacteriilor pe diverse medii nutritive cu compoziţie diferită.

În Moldova cultivarea micobacteriilor se realizează tradiţional pe medii solide de ou. Există un număr mare de medii nutritive solide şi diferite laboratoare folosesc medii diferite: Lowenştein-Jensen, Ogava, Finn-2, mediul "V" şi „MAN-15".

**Interpretarea rezultatelor examenului prin cultură**

Coloniile tulpinilor de *M.tuberculosis* apar pe suprafaţa mediilor nutritive pe bază de ou sub diferite forme. Macroscopic coloniile culturilor virulente sunt colonii bine dezvoltate (creştere eugonică), de obicei sub formă de colonii *„R"* de diferite dimensiuni şi tipuri, au o nuanţă de culoarea fildeşului, suprafaţă neregulată. În cazul unei creşteri abundente, apar colonii confluente care devin nenumărabile. Coloniile, de obicei, sunt uscate, zbârcite, dar în cazul disocierii este posibilă şi prezentarea coloniilor umede, uşor pigmentate. Pigmentul roz-gălbui se deosebeşte brusc de pigmentul oranj sau galben al micobacteriilor saprofite sau al unor micobacterii non-tuberculoase, care cresc de obicei sub forme „S".

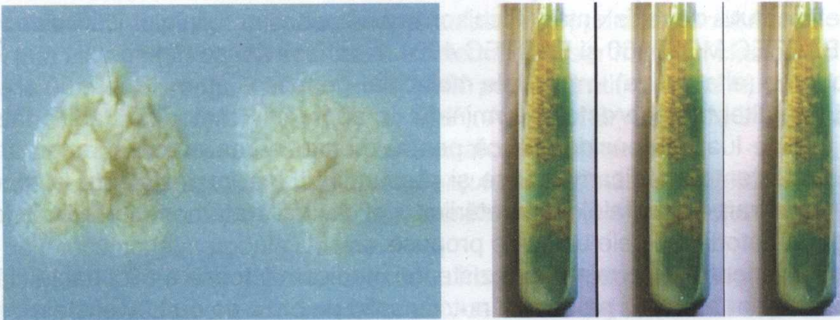


**Foto 4.2. Colonii de *M.tuberculosis* ce au crescut pe mediu nutritiv.**

Micobacteriile non-tuberculoase sau saprofite avirulente sunt de obicei mai aspre, groase, uneori colorate mai puţin intensiv şi nu formează de regulă aglomerate sub formă de garou (lipseşte cord factorul). Totuşi unele specii de micobacterii non-tuberculoase (fotocromogene) pot creşte sub forma "R" caracteristică pentru *M.tuberculosis*. Majoritatea micobacteriilor non-tuberculoase şi saprofite au granule acidoalcoolorezistente asemănătoare morfologic cu cele ale micobacteriilor virulente ale tuberculozei. Pe frotiurile din culturi de micobacterii nontuberculoase, aşezarea bacteriilor este neregulată în câmpul microscopic, fără tendinţă de a se dispune în grămezi sau corzi. Chiar dacă unele micobacterii nontuberculoase prezintă o oarecare tendinţă de grupare în corzi, acestea sunt sau foarte mici, sau mai dispersate. La aceste micobacterii bacilii sunt dispersaţi în câmpul microscopic, pe când la *M.tuberculosis* bacilii se disting în formă de corzi şi există foarte puţini bacili izolaţi.

La izolarea culturii micobacteriilor acidorezistente care corespund caracteristicilor menţionate mai sus, trebuie efectuată evaluarea cantitativă a intensităţii creşterii. Înregistrarea rezultatelor trebuie să fie calitativă, indicând absenţa sau prezenţa creşterii vizibile a coloniilor şi cantitativă, precizând numărul coloniilor vizibile pe toate tuburile însămânţate.

**Tabela 4.2**

**Înregistrarea rezultatelor creşterii vizibile a coloniilor de *M.tuberculosis***

| Notarea rezultatelor creşterii vizibile a coloniilor de *M.tuberculosis* | | |
|---|---|---|
| Număr colonii | Rezultat calitativ | Rezultat cantitativ |
| 0 colonii | Rezultat Negativ | Absenţa creşterii |
| 1 - 20 colonii | Rezultat pozitiv | 1+; Slab Pozitiv |
| 21-100 colonii | Rezultat pozitiv | 2+; Moderat Pozitiv |
| >100 colonii | Rezultat pozitiv | 3+; Intens Pozitiv |

**Metode microbiologice de testare a sensibilităţii *M.tuberculosis***

Studiul spectrului şi gradului de rezistenţă al micobacteriilor la preparatele antituberculoase are o importanţă semnificativă pentru:

- tactica chimioterapiei bolnavilor,
- controlul eficacităţii tratamentului,
- determinarea pronosticului maladiei şi
- efectuarea monitoringului epidemiologic al rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor în limitele unui anumit teritoriu, ţări şi comunităţi mondiale.

Gradul de rezistenţă medicamentoasă a micobacteriilor se determină în conformitate cu criteriile stabilite, care depind atât de activitatea antituberculoasă a preparatului medicamentos, cât şi de concentraţia lui în focarul de afectare, doza terapeutică maximă, farmacocinetica preparatului şi alţi factori.

Studierea rezistenţei medicamentoase urmăreşte 4 obiective:

1. planificarea tratamentului de proporţii ;
2. aprovizionarea cu informaţie clinic utilă pentru corijarea individuală a schemei de tratament
3. studiul rezistenţei antituberculoase pe plan naţional (sau în cadrul unui teritoriu)
4. cercetări ştiinţifice

Metodele convenţionale de a evalua sensibilitatea la tuberculostatice înseamnă determinarea creşterii micobacteriilor pe medii solide care conţin tuberculostatice în comparaţie cu medii care nu conţin tuberculostatice.

Actualmente pentru determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor la preparatele antituberculoase în practica internaţională se utilizează următoarele metode:

- Metoda concentraţiilor absolute (Meissner)
- Metoda proporţiilor (Canetti)
- Metoda coeficientului de rezistenţă (Mitchison)
- Sistemele BACTEC MGIT 960 şi BACTEC 460
- Metode moderne (alternative) - metodele molecular-genetice

Selectarea unei sau altei metode este determinată de abordările metodice tradiţionale, folosite în ţară respectivă. Totuşi, trebuie luat în consideraţie că pentru monitorizarea efectivă, asigurarea vigilenţei epidemiologice asupra rezistenţei medicamentoase şi răspândirii tulpinilor rezistente la medicamente şi, de asemenea, pentru compararea rezultatelor cercetărilor şi eficacităţii tratamentului în limitele unei ţări trebuie utilizată doar o singură metodă din cele unificate propuse.

În Republica Moldova pentru determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor, se aplică tradiţional metoda concentraţiilor absolute pe mediul nutritiv solid pe bază de ou Lowenstein-Jensen.

Această metodă se utilizează în majoritatea cazurilor pentru determinarea indirectă a rezistenţei medicamentoase. Metodă indirectă se numeşte metoda de determinare a rezistenţei medicamentoase după izolarea culturii micobacteriilor. Ea permite examinarea materialului diagnostic ce conţine o oarecare cantitate de micobacterii, deoarece pentru determinarea rezistenţei medicamentoase se folosesc tulpini de micobacterii izolate în prealabil pe medii nutritive. Întrucât termenii de izolare a agentului patogen pe mediile nutritive solide constituie nu mai puţin de 1 - 1,5 luni, rezultatele determinării rezistenţei medicamentoase prin metoda indicată se obţin,de obicei, nu mai devreme de 2 - 2,5 luni după inocularea materialului. Microorganismele rezistente la medicamente posedă capacitatea de a se înmulţi la o asemenea concentraţie a preparatului în mediu, care exercită o influenţă bactericidă sau bacteriostatică asupra indivizilor sensibili. La determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor pe medii solide, cultura se consideră sensibilă la concentraţia preparatului, care se conţine în mediul în care numărul de colonii de micobacterii crescute într-o eprubetă cu preparat nu depăşeşte 20. Cultura se consideră rezistentă la concentraţia respectivă de preparat numai în cazul prezenţei în eprubeta cu această concentraţie a 20 şi mai multe colonii, în comparaţie cu creşterea în eprubeta de control a unui număr de colonii între 50 - 200, care nu conţin preparatul medicamentos.

**Tabela 4.3**

**Concentraţiile critice ale preparatelor pentru testarea rezistenţei antituberculoase prin metoda concentraţiilor absolute pe mediul L-J**

| Preparate de I-a linie: | |
|---|---|
| Denumire preparat | Concentraţia în µg/ml |
| Izoniazida | 1 |
| Rifampicina | 40 |
| Etambutol | 2 |
| Streptomicină | 5 |

### Metode microbiologice rapide de diagnostic în tuberculoză

Diagnosticul tuberculozei prin metode microbiologice clasice (cultivarea micobacteriilor)adeseori nu mai satisface la etapa actuală cerinţele clinicienilor. Durata de la examinarea pacientului şi recoltarea sputei, izolarea culturii pure micobacteriene, testarea sensibilităţii şi până la identificarea şi tipizarea tulpinii micobacteriene izolate poate fi între 4-6 săptămâni şi 2-3 luni. Din aceste considerente majoritatea laboratoarelor au astăzi un interes major pentru metodele moderne rapide de izolare, testare a sensibilităţii, identificate şi prezentate în continuare. Elaborarea şi implementarea unor sisteme de detecţie rapidă a multiplicării micobacteriene realizează scurtarea duratei de diagnostic cu două-trei săptămâni şi mai mult. Sistemele în cauză

sunt cu mult mai efective decât metodele clasice, dar şi mult mai costisitoare. Costurile ridicate ale acestor sisteme le face greu accesibile în ţările slab dezvoltate. La etapa actuală aceste sisteme sunt cu succes implementate în ţările dezvoltate, dar şi în ţările care nu dispun de o subvenţionare corespunzătoare, dar care au beneficiat de granturi internaţionale în domeniul controlului tuberculozei.

**Sistemul BACTEC MGIT 960** are un principiu de funcţionare diferit de cel radiometric descris mai sus. În acest sistem a fost eliminat riscul utilizării unor substanţe radioactive. Sistemul BACTEC MGIT 960 se bazează pe principiul fluorimetric pentru a marca scăderea concentraţiei oxigenului din mediul de cultură. În tubul cu mediu nutritiv este prezent un fluorocrom, fluorescenţa căruia este stopată de oxigenul din mediu. Odată cu multiplicarea micobacteriilor, care utilizează oxigenul din mediu, proprietatea de a stopa fluorescenţa scade, moment care este fixat de către nişte senzori pentru fluorescenţă. Se utilizează un mediu lichid de tip Middlebrook 7H12, care are la bază mediul 7H9 suplimentat cu catalază, albumină şi hidrolizat de cazeină. Tuburile speciale folosite în sistemul BACTEC MGIT 960 sunt citite automat de către aparat la fiecare 60 minute. Pentru unele micobacterii non-tuberculoase pozitivarea poate apărea în mai puţin de 7 zile, iar pentru *M.tuberculosis* în 3-21 de zile. Timpul necesar pozitivării culturii în acest sistem e mult mai mic comparativ cu cel necesar folosirii unui mediu solid. Cu ajutorul sistemului BACTEC MGIT 960 se pot face şi testările sensibilităţii tulpinilor micobacteriene izolate la preparatele antituberculoase de linia 1 şi 2. Rezultatul obţinut prin sistemul în cauză scurtează termenul necesar metodei clasice pe medii solide cu cel puţin 10 zile, până la 60 zile. Sistemul BACTEC MGIT 960 poate identifica rapid *M.tuberculosis* dacă utilizăm p-nitroacetil-amino-beta-hidroxipropiofenona (testul NAP). Aparatul BACTEC MGIT 960 are o capacitate de incubare de 8000 flacoane anual, sau 960 tuburi la o încărcare a sistemului.

OMS recomandă în scopul detecţiei rapide a *M.tuberculosis* şi testării sensibilităţii tulpinilor izolate la preparatele antituberculoase utilizarea pe larg în laboratoarele de profil a sistemului BACTEC MGIT 960, care cu timpul trebuie să înlocuiască metodele clasice.

Metoda BACTEC MGIT 960 este utilizată în scopul:1.urgentării diagnosticului diferenţial al tuberculozei la unele categorii de pacienţi,atunci când celelalte metode nu au dat rezultatul scontat; 2. testării rapide a sensibilităţii *M.tuberculosis* la pacienţii cu eşec al tratamentului în faza intensivă.

**Metoda MB/BacT** monitorizează colorimetric multiplicarea micobacteriană eliminând de asemenea dezavantajele radiometriei. Tuburile cu mediu lichid (7H9) au fixate în partea declivă un detector colorimetric, a cărui culoare virează de la verde închis la galben, pe măsura acumulării CO2 produs în cursul metabolismului micobacterian. Un dispozitiv reflectometric înregistrează la fiecare 10 minute lumina reflectată la nivelul detectorului, care creşte odată cu virajul culorii acestuia. Atunci când multiplicarea bacteriană atinge o densitate de 106-107 germeni/ml., aparatul semnalează optic şi sonor pozitivitatea culturii. Mediului de cultură i se adaugă în prealabil o soluţie cu factori care stimulează multiplicarea germenilor („soluţie de îmbogăţire"), iar în cazul produselor patologice contaminate cu floră microbiană o mixtură de antibiotice în scopul prevenirii suprainfectării culturii. Sputa se omogenizează de preferinţă folosind metoda cu NALC-NaOH. În tuberculoza pulmonară, rezultatul pozitiv se obţine în medie cu 10 zile mai repede decât în cazul folosirii mediilor solide clasice. În 20-25% din cazuri, semnalul pozitiv poate apărea în 5-7 zile.

**Metode moleculare de diagnostic şi identificare a speciilor micobacteriene în tuberculoză**

Metodele biologiei moleculare sunt astăzi utilizate tot mai pe larg în diagnosticul şi identificarea speciilor micobacteriene izolate prin tehnicile menţionate mai sus. De asemenea aceste metode au o utilizare mai largă în ţările dezvoltate din considerentele preţurilor ridicate şi al tehnologiilor avansate..

Identificarea micobacteriilor se poate face rapid utilizând hibridizarea cu sonde nucleotide marcate radioactiv sau neradioactiv. Monocatenele de ADN ale fragmentelor micobacteriene din materialul patologic investigat se pot astfel hibridiza, alipindu-i secvenţe complementare elaborate artificial, specifice pentru *M.tuberculosis* sau altor specii micobacteriene non-tuberculoase. Tehnicile biologiei moleculare permit la ora actuală amplificarea, detectarea şi identificarea ADN micobacterian prin procedee rapide şi automatizate.

Cea mai cunoscută şi pe larg utilizată metodă a biologiei moleculare este ***reacţia de polimerizare în lanţ*** *(Polimerase Chain Reaction-PCR).* Prin această tehnologie se amplifică ADN bacterian prezent în materialul "ţintă", făcând posibilă detectarea lui prin metode tehnice devenite uzuale. Reacţia de polimerizare în lanţ este o metodă simplă de detecţie-identificare a ADN micobacterian în produse patologice sau culturi. Evaluarea sa ca metodă curentă a micobacteriologiei clinice nu este însă definită. Identificarea prezenţei ADN bacterian nu specifică dacă germenii sunt sau nu viabili. De asemenea, un rezultat pozitiv obţinut prin examinarea sputei unui pacient cu simptoame clinice de tuberculoză pulmonară nu poate demonstra activitatea procesului specific. Pentru aceasta sunt necesare alte metode suplimentare de diagnostic. În ultimii ani au fost elaborate în domeniul biologiei moleculare un şir întreg de noi metodologii, care au sporit şi mai mult importanţa acestor metode. Una din aceste elaborări noi constă şi în metodele de apreciere a sensibilităţii agentului patogen la preparatele medicamentoase. Principiul metodei constă în depistarea marcherilor genetici responsabili de rezistenţă la unele sau alte preparate medicamentoase, utilizate în tratamentul maladiilor infecţioase. În ultimul deceniu au fost obţinute progrese considerabile în studiul bazelor moleculare a apariţiei rezistenţei medicamentoase a *M.tuberculosis*. S-au determinat marcherii genetici ai rezistenţei medicamentoase la preparatele strategice, Izoniazidă (INH) - genele „katG" şi "+inhA"; la Rifampicina (RMP)

- gena „rpoB", precum şi la Streptomicină (SM) - genele „rpsL" şi „+rrS". Reacţia de amplificare genică poate permite identificarea în mai puţin de 24 ore a secvenţei de inserţie IS6110, a altor secvenţe de inserţie sau a genelor care codifică ARN 16S specifice pentru complexul *M.tuberculosis*.

Ştiinţa aplicativă modernă dispune de modalităţi de depistare şi testare a sensibilităţii micobacteriilor direct în produsele patologice, prin amplificarea genelor care codifică antigene majore (ex. proteina de 65 kD), ARN 168, secvenţa de inserţie IS 6110 sau marcherii genetici ai rezistenţei medicamentoase.

Metodele moleculare de determinare a rezistenţei sunt specifice şi totodată necesită o rigurozitate şi un profesionalism de cel mai înalt nivel. Utilizarea acestor metode impune dotarea cu echipament performant şi subvenţionare adecvată. Astfel, ele nu pot înlocui la etapa contemporană metodele tradiţionale de determinare a rezistenţei micobacteriene la preparatele antituberculoase.

## 4.3. PROBA BIOLOGICĂ.

Inocularea la animal (cobai sau iepure), deşi extrem de sensibilă, este laborioasă şi foarte costisitoare. În plus, ea este nesigură la bolnavii trataţi cu tuberculostatice (alterare a virulenţei şi patogenităţii). De aceea ea este în prezent rezervată unor situaţii de excepţie (cazuri de tuberculoză extrarespiratorie, cu diagnostic complicat).

## 4.4. TESTUL TUBERCULINIC

Testul tuberculinic reprezintă o investigaţie specifică de caracter imunologic şi are o valoare relativă în diagnosticul tuberculozei, deoarece testul doar constată infecţia tuberculoasă, dar nu şi maladia TB. Testul tuberculinic demonstrează existenţa stării de hipersensibilitate a organismului la proteinele bacililor tuberculoşi, dobândită mai frecvent în rezultatul infectării cu *M.tuberculosis*, cu toate că hipersensibilitatea poate fi indusă şi de bacilul Calmette-Guerin (BCG) după vaccinare sau infectarea cu micobacterii atipice. Substratul îl constituie limfocitele *T* sensibilizate şi circulante în sânge, a căror activare în cascadă produce hipersensibilizare de tip întârziat. Testul tuberculinic provoacă o reacţie inflamatorie cu infiltrat celular cutanat considerabil în locul inoculării tuberculuinei. Această reacţie este identificată ca o induraţie vizibilă şi palpabilă în locul inoculării şi poate fi însoţită de eritem, edem şi uneori de o reacţie veziculo-necrotică şi limfadenită regională.

**Indicaţii pentru testul tuberculinic:**

- Copii din contact cu bolnavi TB (contact familial sau cu rudele, la şcoală etc.)
- Copii cu semne clinice sugestive pentru TB
- Copii cu risc sporit de infectare
- Pacienţii cu infecţie HIV

Substanţa folosită pentru testul tuberculinic se numeşte tuberculină. Tuberculina prezintă tuberculoproteină purificată (PPD) care nu conţine bacili, ci doar produsele lor catabolice. Terminul de tuberculină a fost propus de Robert Koch în anul 1890, când a obţinut extract din tulpina *M.tuberculosis*, în încercarea de a descoperi vaccinul TB. Acest extract este cunoscut ca tuberculina veche (old tuberculin). PPD (purified protein derivative) a fost preparat de Seibert în anul 1934. În anul 1951 acest PPD a fost adoptat de OMS ca standard internaţional. Există diferite tipuri de tuberculină: „old tuberculin", PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, PPD-IC65, PPD-L, IP48 Pasteur. Cel mai frecvent utilizat în lume şi recomandat de OMS este PPD-RT23. În R.Moldova este pe larg utilizată PPD-L elaborată de M. Linikova. Se dozează în unităţi tuberculinice UT. PPD-L este lansată sub formă de soluţie standard în flacoane ce conţin 30 de doze fiecare (o doză = 2UT în volum de 0,1 ml). Tuberculina nu este vaccin.

**Tuberculina reprezintă un extract din cultura micobacteriană de tip uman şi bovin cu vechime de 6-8 săptămâni, concentrat prin evaporare până la 1/10 din volumul iniţial.**

**Intradermoreacţia la tuberculină IDR Mantoux 2 UT**

În anul 1908 Mantoux a descris intradermoreacţia cu "old tuberculin", acest test este cunoscut acum ca proba Mantoux. IDR Mantoux 2UT este una dintre cele mai frecvente în practica medicinii generale.

**Tehnica probei Mantoux cu 2UT PPD-L**

**Materiale necesare:**

- tuberculina (se verifică valabilitatea şi calitatea produsului);
- seringi 1ml, divizate în 0,10 ml cu ace speciale pentru injecţii intradermice de unică folosinţă;
- soluţie dezinfectantă alcool 70% sau alcool eter;
- vată.

**Locul introducerii** - faţa anterioară a treimii de mijloc a antebraţului.

**Tehnica introducerii** - după o dezinfectare în prealabil a tegumentelor cu alcool 70% sau alcool eter, se introduce strict intradermic 0,1 ml (2UT) de PPD-L.

**În momentul inoculării** se formează o papulă cu aspect de „coajă de portocală" cu dimensiuni de 5-6mm, care dispare peste 10 minute.

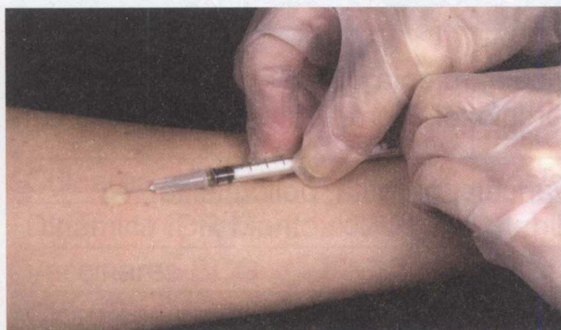


**Foto 4.3. IDR Mantoux**

**Reacţia organismului la tuberculină poate fi:**

- **generală** - febră, astenie, artralgie, modificări patologice în sânge; aceste semne se menţin 1-2 zile;
- **focală** - poate avea loc la introducerea subcutanată a tuberculinei în cazuri de tuberculoză activă. Ea se manifestă prin apariţia sau creşterea tusei, sputei, durerilor toracice;
- **locală** - în locul introducerii tuberculinei observăm eritem, o papulă dermică, vezicule.

Interpretarea IDR Mantoux 2 UT se efectuează peste 72 ore, luându-se în consideraţie doar dimensiunile induraţiei palpabile (diametrul transversal), care se măsoară cu ajutorul unei rigle transparente în milimetri (mm).



Foto 4.4. **Corect.**
Se măsoară numai papula.

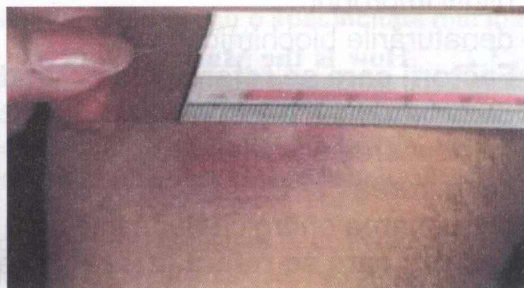


Foto 4.5. **Incorect.**
Se măsoară şi eritemul.

**Reacţia locală se consideră:**

**I. Negativă:**

1. Prezenţa unui punct doar la locul inoculării tuberculinei.
2. Prezenţa hiperemiei.
3. Prezenţa papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinaţi şi până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinaţi.

**II. Pozitivă:**

1. Prezenţa papulei de la 5 mm la nevaccinaţi şi de la 10 mm la cei vaccinaţi, respectiv până la 16 mm (inclusiv) la copii şi până la 20 mm (inclusiv) la maturi.

**III. Hiperergică:**

1. Diametrul papulei - 17 mm şi mai mare la copii şi adolescenţi; 21 mm şi mai mare la maturi.
2. Reacţia veziculonecrotică.

3. Limfangită şi/sau adenopatie regională.

IDR Mantoux 2 UT pozitivă, apărută pentru prima dată în urma primoinfecției tuberculoase, se numeşte **viraj tuberculinic**.

Pacienții cu IDR Mantoux 2 UT negativă, „anergic pozitivă", se consideră persoane neinfectate. *O reacție negativă la PPD-L sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude tuberculoza activă.*

La 25% din persoane infectate cu *M.tuberculosis* testul tuberculinic poate fi negativ în timpul diagnosticării. Anergia negativă este caracteristică pentru bolnavii cu tuberculoză avansată, cu cancer, HIV infectați, infecții virale (gripa, rujeola, tusea convulsivă) etc. O reacție negativă poate fi şi la persoanele infectate care se află în perioada antialergică.

**Reacții fals-negative pot fi determinate de:**

**I. Factorii care se referă la persoana supusă testării:**

- febra de orice origine
- malnutriția
- infecțiile virale: HIV, parotita epidemică, varicela, rujeola
- infecțiile bacteriene: formele severe ale tuberculozei, lepra, febra tifoidă, tusea convulsivă, bruceloza
- vaccinarea recentă cu virusuri vii: rujeola, varicela, parotita, poliomielita
- infecțiile micotice severe
- insuficiența renală cronică
- leucemiile, limfoamele, boala Hodgkin
- sarcoidoza
- nou-născuții sau vârstnicii
- stările de şoc (chirurgical, traumatic, arsuri grave)
- tratamentul cortizonic, citostatic

**2. Factorii care se referă la tuberculina utilizată:**

- inactivarea tuberculinei (expunerea la lumină sau căldură)
- diluții improprii
- denaturările biochimice

**3. Factorii care se referă la metoda de administrare:**

- doza introdusă a fost mai mică
- introducerea subcutanată
- sângerarea
- tamponarea energică după injectare

**4. Factorii care se referă la înregistrarea rezultatelor:**

- lipsa experienței
- erorile de citire

Grupelor infectate cu tuberculoză aparțin persoanele cu IDR Mantoux 2 UT pozitivă sau hiperergică. *Reacția pozitivă sau hiperergică este markerul infecției tuberculoase fără corelație cu tuberculoza activă.*

**Rezultatele fals pozitive a IDR Mantoux 2UT pot fi în cazurile:**

1. Vaccinării BCG;
2. Infectarea cu micobacterii nontuberculoase.
3. Efectul *booster*
4. Erori de citire

Efectul *booster* - s-a constatat că repetarea testului tuberculinic la intervale scurte poate genera creşterea intensității reacției.

Interpretarea rezultatelor IDP Mantoux cu 2 UT în condițiile vaccinării BCG a copiilor necesită promovarea diagnosticului diferențial între alergia organismului la infecția naturală şi cea postvaccinală.

Testul tuberculinic nu are contraindicații.
Se recomandă amânarea efectuării testului tuberculinic în următoarele cazuri:
1. Boli infecțioase acute
2. Boli cronice în faza de acutizare
3. Perioada de convalescență
4. Stări alergice
5. Erupții dermice
6. O lună de zile după orice vaccinare.

Toate persoanele cu IDR Mantoux 2UT pozitivă trebuie să fie examinați la tuberculoză fără a lua în considerație dacă au fost sau nu vaccinați BCG.

**Tabela 4.4**

**Diagnosticul diferențial între alergia la infecția naturală și postvaccinală**

| Criterii | Alergia la infecția naturală | Alergia postvaccinală |
|---|---|---|
| Contactul bacilar | Prezent | Absent |
| Dimensiunile papulei | 12 mm. Şi mai mult, dispare peste 2-3 săptămâni | Până la 12 mm, dispare peste o săptămână |
| Culoarea papulei | Roşie, cu nuanță violacee | Roză |
| Dinamica IDR Mantoux 2UT | Stabilă sau în creştere | În descreştere |
| Vaccinarea BCG | Efectuată de mult | Recentă |
| Cicatricea postvaccinală | < 4 mm | 4-8 mm |
| Reacții paraspecifice | Prezente | Absente |

Toate persoanele cu simptome caracteristice tuberculozei trebuie să fie examinate fără a lua în considerație rezultatele probelor tuberculinice.

**Există teste alternative pentru depistarea infecției tuberculoase cu o specificitate mai înaltă:**

**QuantiFERON®-TB Gold** - aprecierea cantității γ-interferonului în plasma sângelui după incubarea cu antigenii specifici ESAT-6 şi CFP-10 (metoda ELISA). Sensibilitatea testului - 89%. Specificitatea - 98%.

**TSPOT TB** - detecția în vitro a γ-interferonului specific produs de T-limfocite sensibilizate de către antigene micobacteriene (metoda ELISPOT). Sensibilitatea testului - 92-96%. Specificitatea - 99,9%. Rezultatul este obținut peste 24 ore.

**Metodele serodiagnostice** prezintă posibilități largi de screening-testare a tuberculozei. Cele mai răspândite teste sunt acelea care permit determinarea anticorpilor la *M.tuberculosis*. Fiind mai puțin costisitoare, mai rapide, cu sensibilitate şi specificitate înaltă, ele sunt indispensabile în cercetările în masă. La metodele contemporane de serodiagnosticare a tuberculozei folosite pe larg în ultimul timp se referă imunocromatografia şi dot-blotting. Test-sistemele, bazate pe aceste metode, prezintă o tehnică simplă de efectuare a expres-analizei cu evaluare vizuală a rezultatului.

**„Hexagon TB"** („Human"HMBG) - test imuno-cromatografic pentru detectarea anticorpilor antimicobacterieni de tip IgG, IgA şi IgM în sângele integru, ser sau plasmă. Sensibilitatea test-sistemului este 85%, deoarece aproximativ 15% din pacienții infectați de tuberculoză au imunosupresia *M.tuberculosis*. Rezultatul este obținut peste 15 minute

**Rezultatul poate fi:**
- Negativ
- Pozitiv
- Insuficient

**Negativ** - doar o linie de control roşie-violetă (C) apare în partea de sus a ferestuicii dreptunghiulare pentru rezultate, indicând că investigația a fost efectuată corect.

**Pozitiv convingător** - a doua linie roşie-violetă (T), apărută în partea mai inferioară a ferestruicii dreptunghiulare pentru rezultate, indică rezultatul pozitiv pentru anticorpii TB în probă. Se pot întâlni diferite intensități între liniile de experiment (T) şi control (C), dar nu au nici un efect la interpretarea rezultatelor.

**Insuficient** - dacă linia de control nu apare - experimentul se repetă.

## 4.5. EXAMENUL RADIOLOGIC PULMONAR

Examenul radiologic pulmonar este o altă metodă folosită pe larg în diagnosticarea tuberculozei în republică în anii precedenți. La etapa actuală examenul radiologic pulmonar:

- *Este utilizat în diagnosticul TB la pacienții cu simptoame clinice, conform algoritmului de diagnosticare (anexa 2)*
- *Precizează localizarea şi extinderea procesului specific*

Diagnosticul Tb ***nu poate fi pus doar pe o radiografie pulmonară***, deoarece alte boli pulmonare pot avea modificări asemănătoare pe radiografia pulmonară şi nu există un aspect radiografic absolut tipic pentru tuberculoza pulmonară.

Deşi un aspect anormal al radiografiei pulmonare poate determina medicul să suspecteze tuberculoza, e important să ştim că rezultatele unei radiografii pulmonare nu pot confirma diagnosticul de tuberculoză în lipsa altor teste.

Leziunile vindecate cicatriciale de la o tuberculoză tratată corespunzător poate determina modificări, dar acestea pot fi fără legătură cu boala sau cu recăderea bolii.

***Scopul examenului radiologic:***

1. Diagnosticul maladiei în cazul tuberculozei pulmonare microscopic negative;
2. Aprecierea extinderii procesului în cazul tuberculozei pulmonare;
3. Aprecierea evoluției clinice (dinamica) a procesului specific în timp;
4. Depistarea modificărilor patologice lipsite de simptomologia clinică.

*De menționat:*

- în proces sunt implicate cel mai frecvent segmentele posterioare ale lobului superior şi segmentele superioare ale lobului inferior;
- modificări atipice în cazul HIV infecției;
- lipsa schimbărilor radiologice la persoanele infectate cu *M.tuberculosis*.

**Tehnici radiologice utile în examinarea toracelui:**

Radiografia standard postero-anterioară şi de profil

Metodele radiologice suplimentare:

- radiografia cu raze dure
- radiofotografia medicală (RFM)
- radioscopia
- tomografia plană

Tomografia computerizată

Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)

Radiografia **toracelui** este de obicei suficientă pentru diagnostic şi monitorizarea tratamentului şi precizează în primul rând existența procesului patologic, iar în al doilea rând categoria semiologică în care se încadrează.

**Radiofotografia medicală (RFM)** a fost anterior foarte mult folosită ca o metodă de screening pentru populația generală. La etapa actuală fluorografia nu este recomandată pentru examinări în masă ale populației generale. În schimb, screeningul țintit al grupurilor cu factori de risc specifici pentru tuberculoză se utilizează ca metodă de depistare în țările cu prevalență înaltă a TB.

**Radioscopia pulmonară** are avantajul că examenul este dinamic şi se pot decela leziuni ascunse de elemente anatomice (în spatele cordului, al diafragmului, al coastelor).

**Radiografia cu raze dure,** mai ales în neoplasmul pulmonar, va evidenția procese în bronhiile mari şi mediastin, precum şi elementele disimulate de procese atelectatice sau de revărsate pleurale.

**Tomografia plană** analizează opacitățile complexe date de procesele situate pe diverse straturi pulmonare, opacități care pot disimula imagini de ulcerații. Tomografia oferă detalii de contur şi structură care se pierd în opacitățile proteiforme de pe radiografie.

**Tomografia computerizată CT** este utilă pentru decelarea complicaţiilor precum fibroza mediastinală, stenozele bronşice şi pentru determinarea cavităţilor. Examenul CT este de o utilitate deosebită în tuberculoza la copii şi are o sensibilitate remarcabilă în ceea ce priveşte evidenţierea adenopatiilor hilare şi mediastinale şi diferenţierea lor cu structurile vasculare cu care se confundă adesea.

**Rezonanţa Magnetică Nucleară** nu are o aplicabilitate practică pentru modificările parenchimatoase pulmonare dar, în ceea ce priveşte explorarea mediastinului, valoarea acestei metode o egalează pe cea a CT. În plus, RMN poate discrimina între adenopatii şi formaţiuni vasculare fără utilizarea substanţei de contrast. Este de asemenea utilă în diagnosticul tuberculozei osoase.

**Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare:**

- opacitate nodulară;
- opacitate infiltrativă limitată;
- opacitate infiltrativă extinsă;
- opacitate rotundă, ovală;
- diseminare pulmonară: micronodulară (miliară) şi macronodulară;
- transparenţă;
- opacitate inelară;
- opacitatea hilului lărgit.

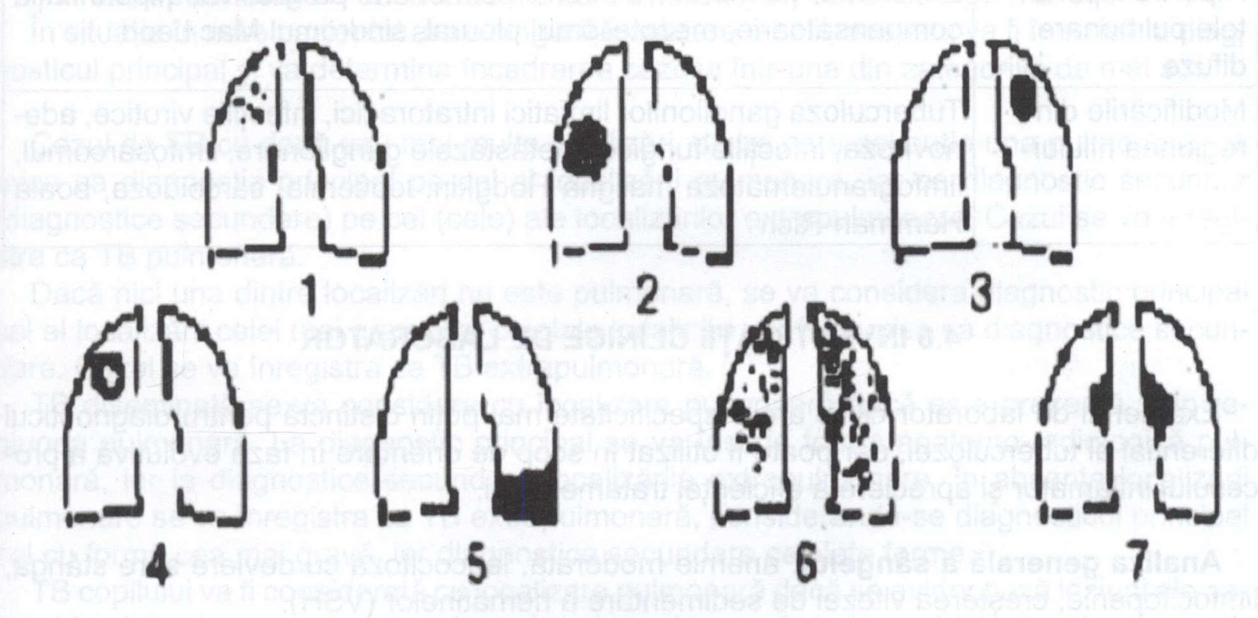



**Fig. 4.2.** Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare: 1 - opacităţi nodulare; 2 - opacităţi infiltrative; 3 - opacitate rotundă; 4 - opacitate inelară; 5 - revărsat pleural; 6 - diseminare pulmonară; 7 - opacitatea hilului lărgit.

**Tabela 4.5**

**Diagnosticul diferenţial radiologic în patologia organelor toracice:**

| Opacităţile | Maladiile |
|---|---|
| Opacităţi lineare şi reticulare | Diseminare hematogenă tuberculoasă, virozele cu determinări pulmonare, histoplasmoza, leucemia, sarcoidoza pulmonară, atelectazia discoidală Fleischner, toxoplasmoza, fibroza interstiţială |
| Opacităţi micronodulare (miliare) | Tuberculoza pulmonară miliară, bronhiolita cronică obstructivă, infecţia fungică, pneumoniile virotice, carcinomul bronhioloalveolar multicentric, boala Hodgkin, carcinoza miliară, silicoza, pneumoconiozele, alveolitele alergice, sarcoidoza, mucoviscidoza, hemosideroza, histiocitoza X, colagenoze |

| Opacitățile | Maladiile |
|---|---|
| Opacități pulmonare nodulare | Tuberculoza nodulară, abcesele pioemice, ornitoza, bronhopneumonia nespecifică, pneumonia virotică megalocitară, silicoza, cisticercoza |
| Opacități macronodulare multiple | Tuberculoza pulmonară, micozele, silicoza, limfoamele maligne, limfogranulematoza malignă Hodgkin, papilomul pulmonar, angeita necrozantă Wegener, edemul pulmonar acut |
| Opacități rotunde solitare | Neoplasmul, tuberculomul, hamartomul, chistul hidatic, sarcomul pulmonar, chistul dermoid, timoamele |
| Opacități pulmonare întinse | Tuberculoza pulmonară infiltrativă, neoplasmul, atelectazia pulmonară, lobita fibroasă retractilă, sindromul de lob mediu, pneumoniile nespecifice, infiltratele fugace întinse, revărsate libere în cavitatea pleurală, infarctul pulmonar |
| Hipertransparențele pulmonare circumscrise | Caverna tuberculoasă, abcesul pulmonar, cavernele micotice, carcinomul pulmonar periferic excavat, aspergilomul, chistul aerian congenital |
| Hipertransparențele pulmonare difuze | Emfizemul pulmonar, distrofia pulmonară progresivă, hiperinflația compensatoarie, mezoteliomul pleural, sindromul Mac Leod |
| Modificările din regiunea hilului | Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, infecțiile virotice, adenoviroza, infecțiile fungice, metastazele ganglionare, limfosarcomul, limfogranulematoza malignă Hodgkin, leucemia, sarcoidoza, boala Hamman-Rich |

## 4.6 INVESTIGAȚII CLINICE DE LABORATOR

Examenul de laborator clinic are o specificitate mai puțin distinctă pentru diagnosticul diferențial al tuberculozei, dar poate fi utilizat în scop de orientare în faza evolutivă a procesului inflamator şi apreciere a eficienței tratamentului.

**Analiza generală a sângelui:** anemie moderată, leucocitoza cu deviere spre stânga, limfocitopenie, creşterea vitezei de sedimentare a hematinelor (VSH).

**Analiza biochimică a sângelui:**

- fibrinogenul seric creşte în formele active, mai ales cavitare,
- proteina C reactivă (PCR) confirmă activitatea bacilară,
- în unele cazuri, pot fi detectate schimbări în nivelul enzimelor hepatice înainte de inițierea tratamentului (creşterea nivelului transaminazelor şi/sau gamaglutamiltransferazelor). Aceste schimbări apar în rezultatul intoxicației organismului, afecțiunilor hepatice sau alcoolismului.
- hiponatriemia sau hipocloremia pot fi prezente în cazuri severe diseminate, hipoproteinemia în cazurile cronice
- scăderea albuminelor şi creşterea globulinelor (mai ales gama-fracției) şi micşorarea indicelui albumino-globulin.

**Analiza generală a urinei:** proteinurie, prezența cilindrilor granuloşi şi ceroşi în cazuri de complicații cu amiloidoză.

# 5. CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI

## 5.1. DEFINIŢIA CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

**Cazul de tuberculoză (TB) este:**
- bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic (HP) sau
- bolnavul care nu are confirmare bacteriologică sau histopatologică, dar la care medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice şi paraclinice pentru a decide începerea tratamentului antituberculos.

Orice tratament antituberculos trebuie instituit numai de către un medic ftiziopneumolog.

Cazul de tuberculoză este definit în funcţie de localizarea bolii, confirmarea bacteriologică sau histopatologică şi istoricul terapeutic.

**Localizarea tuberculozei poate fi:**
- **pulmonară** - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheo-bronşic sau în laringe.

Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.
- **extrapulmonară** - dacă leziunile sunt în alte locuri decât cele de mai sus.

În situaţia în care pacientul are o singură localizare a bolii, aceasta va fi înscrisă la diagnosticul principal şi va determina încadrarea cazului într-una din categoriile de mai sus.

Cazul de TB cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puţin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) ale localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.

Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară, se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelale localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.

TB diseminată se va considera cu localizare pulmonară dacă este prezentă şi în regiunea pulmonară. La diagnostic principal se va înscrie forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare localizările extrapulmonare. În absenţa localizării pulmonare se va înregistra ca TB extrapulmonară, considerându-se diagnosticul principal cel cu formă cea mai gravă, iar diagnostice secundare celelate forme.

TB copilului va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidenţiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronşic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnosticul principal este cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave). Adenopatia traheo-bronşică, neînsoţită de alte determinări va fi înregistrată ca diagnostic principal, iar localizarea se va considera extrapulmonară. Dacă, însă, la un astfel de caz, rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se valua în consideraţie existenţa fistulei traheo-bronşice, chiar dacă aceasta nu a fost evidenţiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară.

**Confirmarea bacteriologică sau histologică:**

Un control bacteriologic pentru diagnostic înseamnă examinarea a minimum 3 eşantioane dintr-un produs patologic, iar pentru monitorizarea evoluţiei sub tratament, a cel puţin 2. Se impune necesitatea obţinerii unor produse patologice cât mai calitative (în cazul sputei prin instruirea prealabilă a pacientului şi prin utilizarea de mijloace de provocare a expectoraţiei.).

**Cazul de tuberculoză pulmonară confirmat bacteriologic poate fi:**
- **pozitiv la microscopie (M+)** - este cel care la examenul eşantioanelor de spută recoltate înainte de începerea tratamentului pentru tuberculoză are:

- o cel puţin două rezultate M+;
- o un rezultat M+ şi unul C+;
- o un rezultat M+ şi aspect radiologic interpretat de specialist ca sugestiv de TB pulmonară activă;

- **pozitiv la cultură (C+)** - este cel care are cel puţin o cultură pozitivă din sputa recoltată înainte de începerea tratamentului ant ituberculos, indiferent de rezultatul microscopiei.

**Cazul de tuberculoză extrapulmonară confirmat** este pacientul cu TB cu altă localizare decât plămânul (pleură, ganglioni limfatici, abdomen, tract uro-genital, piele, oase, articulaţii, meninge etc.) care are:

- cel puţin o cultură pozitivă pentru *M.tuberculosis* sau
- un examen histopatologic pozitiv pentru TB.

Pentru toţi pacienţii suspectaţi de tuberculoză extrapulmonară se vor recolta specimene specifice în funcţie de localizare, pentru a fi examinate bacteriologic şi/sau histopatologic.

Din orice biopsie recoltată de la un pacient suspect de TB e necesară efectuarea unui examen bacteriologic pentru *M.tuberculosis.*

**Cazul de tuberculoză pulmonară neconfirmat bacteriologic** este pacientul cu TB pulmonară la care:

- examinarea a două produse a câte trei eşantioane la examenul direct al sputei la BAAR, efectuate la un interval de două săptămâni, au dat rezultat negativ;
- schimbările radiologice sunt sugestive pentru tuberculoză şi acestea persistă după o săptămână de tratament cu un antibiotic de spectru larg, iar medicul ftiziopneumolog ia decizia de a-i administra tratament antituberculos standardizat.

**Cazul de tuberculoză extrapulmonară neconfirmat bacteriologic** este pacientul cu TB extrapulmonară la care:

- nu este o confirmare a diagnosticului prin examenul cultural şi histopatologic;
- persistă schimbările paraclinice sugestive pentru tuberculoză, iar medicul ftiziolog specialist ia decizia de a-i administra tratament antituberculos standardizat.

**Istoricul terapeutic:**

Înregistrarea unui pacient se va face conform istoricului său terapeutic:

**1. Caz nou (CN)** este pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile.

Chimioprofilaxia tuberculozei efectuată cu un singur medicament sau cu două (ex. copii, infectaţi HIV) nu se consideră tratament antituberculos.

**2. Cazul cu retratament** reprezintă una din următoarele categorii:

- **Recidivă (R)** - pacientul care a fost evaluat "vindecat" sau "tratament încheiat" în urma unui tratament antituberculos anterior şi care are un nou episod de tuberculoză confirmată. Cazurile neconfirmate bacteriologic (pulmonare şi extrapulmonare) vor fi de asemenea înregistrate ca recidive TB, dar astfel de situaţii trebuie să fie rare şi bine argumentate prin examene clinice şi investigaţii de laborator.
- **Retratament după eşec (E)** - pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat ca "eşec" al unui tratament anterior.
- **Retratament după abandon (A)** - pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "abandon" al unui tratament anterior.
- **Cronic (C)** - pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat "eşec" al unui retratament.

## 5.2. CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI

1. **Tuberculoza aparatului respirator**

**1.1. Tuberculoza pulmonară**

| | |
|---|---|
| A 15.7 | Complexul primar |
| A 19.0 | Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară) |
| A 15.0.1.2.3 | Tuberculoza pulmonară nodulară |
| A 15.0.1.2.3 | Tuberculoza pulmonară infiltrativă |
| A 15.0.1.2.3 | Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară |
| A 15.5 | Tuberculoza traheo-bronşică |

**1.2. Tuberculoza extrapulmonară**

| | |
|---|---|
| A 15.6 | Pleurezia tuberculoasă (empiemul) |
| A 15.4 | Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici |
| A 15.8 | Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii |

2. **Tuberculoza extrarespiratorie (a altor organe)**

| | |
|---|---|
| A 17.0.1.8.9 | Tuberculoza sistemului nervos |
| A 19.1 | Tuberculoza generalizată (poliserozita miliară cu localizări multiple) |
| A 18.0 | Tuberculoza oaselor şi articulaţiilor |
| A 18.1 | Tuberculoza aparatului uro-genital |
| A 18.2 | Adenopatia tuberculoasă periferică |
| A 18.3 | Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici |
| A 18.4 | Tuberculoza pielii şi ţesutului celular subcutanat |
| A 18.8 | Tuberculoza altor organe precizate |

**Caracteristica procesului de tuberculoză**

Confirmat prin:

1. microscopia sputei;
2. metoda culturală (însămânţare);
3. metoda histologică;
4. metoda clinico-radiologică;

**Localizarea şi extinderea:**

1. în plămâni: limitată (1, 2 segmente) şi extinsă (3 şi mai multe segmente);
2. în alte organe după denumirea organului;

**Faza:**

1. evolutivă (infiltraţie, destrucţie, diseminare);
2. regresivă (resorbţie, induraţie);
3. staţionară (fără dinamică radiologică);
4. stabilizare (vindecare).

**Complicaţii**

Hemoptizie, pneumotorax spontan, insuficienţă pulmonară, cord pulmonar, atelectazie, amiloidoză, fistule, insuficienţa organelor afectate.

**Sechele de tuberculoză**

| | |
|---|---|
| 90.0 | Sechele de tuberculoză a sistemului nervos |
| 90.1 | Sechele de tuberculoză uro-genitală |
| 90.2 | Sechele de tuberculoză a oaselor şi articulaţiilor |
| B 90.8 | Sechele de tuberculoză ale altor organe precizate |
| B 90.9 | Sechele de tuberculoză ale aparatului respirator (FAI - fără alte indicaţii) sau cu indicaţii: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni şi ganglionii limfatici, aderenţe pleurale, fibrotorax, bronşiectazii, stare după intervenţii chirurgicale la plămâni. |

# 6. TUBERCULOZA PRIMARĂ

**Definiția:** Tuberculoza primară cuprinde totalitatea manifestărilor biologice, imunologice, morfologice, funcționale şi clinice, determinate de primul contact al unui organism uman cu infecția tuberculoasă.

Tuberculoza care apare în urma infecției, la persoanele neinfectate anterior, este numită tuberculoză primară. Primoinfecția tuberculoasă (latentă, ocultă) urmează după primul contact de scurtă durată al copilului şi pătrunderea în organism a unui număr mic de micobacterii. Aproximativ 90% din persoanele infectate rămân în stadiul de infecție tuberculoasă latentă, numai 10% din persoanele infectate vor face tuberculoza-boală în următorii ani. Perioada dintre momentul pătrunderii micobacteriilor în organism şi până la apariția probei tuberculinice pozitive se numeşte prealergică şi durează 2 - 10 săptămâni (în mediu 6 - 8 săptămâni). În această perioadă se dezvoltă hipersensibilitatea de tip întârziat, care se pronunță prin pozitivarea probei tuberculinice. Ea este asimptomatică. Pentru dezvoltarea tuberculozei-boală este necesară pătrunderea în organism a unui număr mare de micobacterii virulente, un contact de lungă durată şi o imunitate deprimată a organismului.

## 6.1. PARTICULARITĂȚILE TUBERCULOZEI PRIMARE:

- Tuberculoza primară se dezvoltă după primul contact al copilului cu micobacteriile de tuberculoză.
- Se întâlneşte preponderent la copii şi adolescenți;
- Are loc conversia probei tuberculinice cu apariția virajului tuberculinic;
- Se dezvoltă pe un fon de hipersensibilitate de tip întîrziat, de aceea probele tuberculinice sunt hiperergice;
- Sunt caracteristice reacții paraspecifice - eritemul nodos, cerato-conjunctireită flictenulară, sindromul poliarticular (reumatismul Ponse), poliserozite;
- În procesul patologic este implicat sistemul limfatic, tuberculoza primară fiind o infecție limfotropă;
- Poate avea o evoluție gravă la copiii mici, până la vîrsta de 3 ani, cu complicații severe (diseminări hematogene, meningită tuberculoasă) care poate finaliza cu deces;
- La majoritatea copiilor evoluează benign cu vindecare spontană, chiar în lipsa tratamentului;
- Se înregistrează multirezistența primară a micobacteriilor de tuberculoză față de preparatele antituberculoase.

**Diagnosticul tuberculozei primare** se efectuează prin examinarea a 2 categorii de copii:

I. copil contact cu bolnav de tuberculoză (din focar);
II. copil simptomatic.

Diagnosticul de tuberculoză la copil este mai dificil decât la adult (confirmarea bacterioscopică mai rară, semne clinice nespecifice, aspect radiologic dificil de interpretat - mai ales în adenopatie).

**Diagnosticul poate fi stabilit pe următoarele considerente:**

- situația epidemiologică,
- manifestările clinice,
- IDR la PPD,
- modificările radiologice,
- testele paraclince.

Situația epidemiologică - identificarea sursei de infecție se efectuează prin ancheta epidemiologică ascendentă şi descendentă. Contactul poate fi:

- intradomiciliar - persoana care convietuieşte cu bolnavul;
- extradomiciliar - rude, vecini, cunoscuți.

Manifestările clinice - primoinfecția TB la copil trece, de cele mai multe ori, neobservată, deoarece manifestările clinice sunt sărace. Aproximativ 10% din copiii infectați pot face boală.

## 6.2. COMPLEXUL TUBERCULOS PRIMAR

**Definiția** - *complexul tuberculos primar este o formă a tuberculozei primare la copii și adolescenți cu substratul morfologic - inflamația specifică a țesutului pulmonar (afectul primar), implicarea în proces a căilor limfatice (limfangită) și a ganglionilor limfatici intratoracici (limfadenită) sau adenopatie.*

Frecvența - 30-35%.

**Clinica** - debutul poate fi acut sub masca de pneumoniei, bronșită, gripă; subacut, insidios, inapercept. Tabloul clinic este format din sindromul de intoxicație și sindromul bronhopulmonar.

Manifestările clinice ale **sindromului de intoxicație**:

- sistemul nervos central - slăbiciune generală, astenie, excitabilitate, cefalee, dereglări de somn, subfebrilitate, transpirații nocturne,
- sistemul endocrin - dereglări în creștere la copii, disfuncție ale glandei tiroide în perioada prepubertară, (hiperplazie de gr. II-III cu hiperfuncție), dereglări funcționale ovariene (amenoreea primară sau secundară, ciclul menstrual neregulat), scăderea funcției glandelor suprarenale (adinamie, hipotonie);
- sistemul imun - copiii devin bolnăvicioși, se îmbolnăvesc frecvent de boli ale căilor respiratorii (viroze, bronșite și pneumonii repetate), reactivarea infecțiilor cronice (sinusite, amigdalite, pielonefrite etc);
- sistemul cardiac - miocardite toxico-alergice (tahicardie, zgomotul I diminuat, suflu sistolic funcțional la apex);
- sistemul digestiv - scăderea poftei de mâncare sau inapetență, la examinare -gastrită hipoacidă, hipo secretorie, mărirea ficatului cu 1,5 - 2 cm.

**Sindromul bronho-pulmonar**

*Tusea* este simptomul cel mai frecvent, inițial este seacă, pe parcursul bolii devine productivă, sputa este în cantități mici și se expectorează cu greu.

*Durerea* - din cauza localizării afectului primar subpleural.

*Dispnea* - se întâlnește la cazurile complicate de extinderea procesului și predominarea proceselor exudative.

*Hemoptizia* - apare în cazurile complicate cu formarea cavernelor primare, mai des întâlnite la adolescenți.

**Obiectiv** - simptomele generale de intoxicație și locale. Simptome generale de intoxicație - sub dezvoltare fizică, paliditatea pielii, eritem nodos pe gambe, cheratoconjunctivită flictenulară, mărirea ganglionilor limfatici periferici în 10-12 grupe. Ganglionii limfatici la început sunt moi, elastici, mobili, indolori, apoi devin duri. Ganglionii limfatici periferici se măresc până la gradul III inclusiv. Mărimea ganglionilor limfatici periferici de gradul IV - VI este caracteristic pentru tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și se pronunță într-un grup.

Ganglionii limfatici au următoarele mărimi: I - 2 mm - bob de mei; II - 4 mm - mazăre, III - 8 mm - lintea, IV - 9-12 mm - fasole, V - 15-18 mm - bob, VI - 20-25 mm - nucă, ou de hulub.

Semne cutanate și oculare:

- **eritemul nodos** apare sub forma unor noduli dureroși pe fața anterioară a gambelor, leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roșii, iar în evoluție devin maro;
- **cherato-conjunctivita flictenulară** se evaluează cu lăcrimare și fotofobie, nu se supune tratamentului antihistaminic și antiinflamator nespecific.

Simptome locale - examenul fizic al toracelui este adeseori normal, cu discordanță radiologică. Rămânerea în urmă a părții afectate în actul de respirație a cutiei toracice; sunet percutor diminuat; respirație aspră și raluri umede de calibru mic.

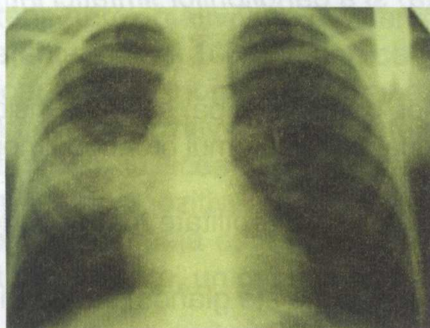
**Analiza sângelui:** anemie hipocromă, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga, aneozinofilie, limfocitopenie, VSH accelerată.

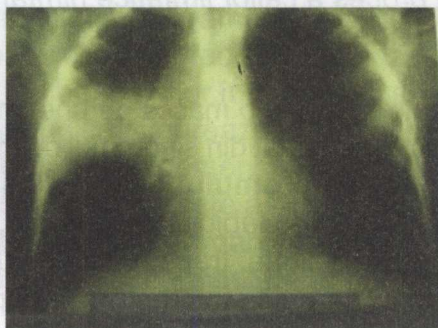
**Microscopia sputei la BAAR** - pozitivă în 10-15%.

**Probele tuberculinice** - proba Mantoux în majoritatea cazurilor este hiperergică şi coincide cu un viraj tuberculinic.

**Radiologic** - se manifestă prin 4 stadii:

- **Stadiul pneumonic** - opacitate omogenă în segmentele anterioare ale plămînului cu implicarea hilului, componentele complexului primar nu se evidenţiază;

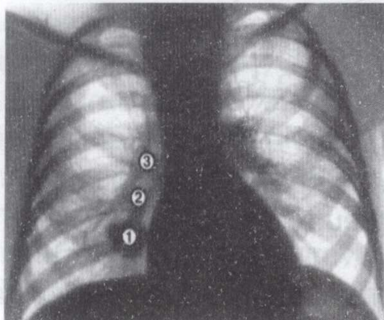


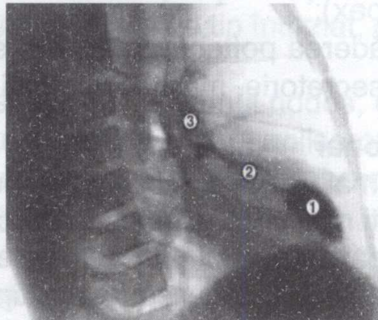


A B

**Fig. 6.1.** **A.** Radiograma de ansamblu în complex tuberculos primar, stadiul pneumonic.
**B.** Imaginea tomografică în complex tuberculos primar, stadiul pneumonic complicat cu caverna ganglionară.

- Stadiul de resorbţie - simptomul bipolar (afectul primar şi adenopatia unite printr-o bandă opacă - limfangita);

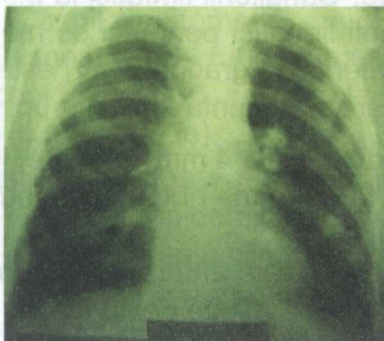


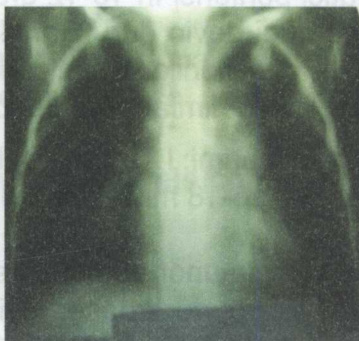



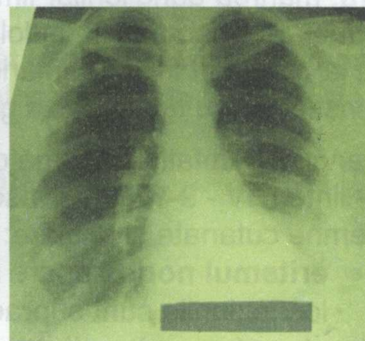

A B

**Fig. 6.2.** Radiografia cutiei toracice standard (A) şi radiograma de profil drept (B):
Complex tuberculos primar: afect primar (1), limfangita (2) şi limfadenita (3).

- Stadiul de organizare - afectul primar şi adenopatia se încapsulează, dispare limfangita;







A B C

**Fig 6.3.**
**A.** Radiograma de ansamblu în complex tuberculos primar, stadiul indurativ.
**B.** Imaginea tomografică în complex tuberculos primar, stadiul indurativ (de organizare).
**C.** Radiografie toracică standard: Stadiul-final petrificat - nodulul Gohn în complexul tuberculos primar.

• Stadiul de petrificare - formarea nodulului Gohn şi petrificatului în hil.

Evoluția acestor stadii durează în jurul unui an, iar petrificarea ganglionilor limfatici în hil până la 3-4 ani.

**Complicațiile:**

- extinderea procesului inflamator,
- compresia gangliobronşică cu formarea atelectaziei,
- formarea cavernei primare care la rîndul său se poate complica cu hemoptizie, pneumotorax spontan, diseminări bronhogene,
- caverne gangliobronşice, fistule gangliobronşice, pleurezie sero-fibrinoasă

Diagnosticul diferențial se efectúează în cazul tumorilor benigne şi maligne, pneumoniile nespecifice.

**Tabela 6.1**

**Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar cu pneumonia nespecificănespecificănespecifică.**

| | Tuberculoza | Pneumonia |
|---|---|---|
| Debutul | Lent | Acut, precede IRA, bronşita, amigdalitele |
| Temperatura° | Subfebrilă sau febrilă în orele de seară, cu diferența mai mare de 1 grad între seară şi dimineață | Înaltă, de tip continuu |
| Tusea | Neînsemnată cu expectorații mici | Pronunțată cu expectorații seropurulente |
| Contactul cu bolnavul de tuberculoză | da | nu |
| Starea generală | satisfăcătoare | gravă |
| Herpes labialis et nazalis | nu | da |
| Datele auscultative | sărace | Bogate (raluri multiple) |
| Localizarea procesului | Segmentele anterioare (3, 4, 5, 8) | Segmentele bazale, frecvent bilateral |
| Analiza sângelui | Leucocitoza moderată, deviere spre stânga, limfocitopenie, VSH - puțin accelerată | Leucocitoză cu deviere pronunțată spre stânga, VSH - accelerată |
| BAAR în spută | M+ | Neg. |
| Tratamentul nespecific | Negativ sau lipsit de dinamică | Dinamică pozitivă |

**Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici (adenopatie traheobronşică)**

***Definiție - adenopatia este o formă primară extrapulmonară cu inflamație specifică a ganglionilor limfatici intratoracici, care se întâlneşte preponderent la copii şi adolescenți.***

Sunt afectați preponderent ganglionii limfatici conform schemei Suchenicov - Esipov (paratraheali, traheo-bronhiali, de bifurcație, bronho-pulmonari) şi Engel. Frecvența - 70%. Frecvența înaltă a adenopatiei față de complexul tuberculos primar depinde de masivitatea infecției care pătrunde în organism. Majoritatea savanților acceptă în ultimul timp afectarea primară a ganglionilor limfatici, iar modificările pulmonare ca o răspândire retrogradă limfogenă. Însă o parte din autori confirmă că adenopatia tuberculoasă se dezvoltă când copilul este imunizat şi sursa de infecție este mai mică, iar complexul tuberculos primar se dezvoltă atunci când în organism pătrunde o infecție masivă pe cale aerogenă.

**Particularitățile patogeniei** - infecția pătrunde aerogen în căile respiratorii, se implementează la nivelul inelului limfatic Pirogov (amigdale, faringe), apoi este reținută în gan-

glionii limfatici intratoracici prin căile limfatice descendente. La captarea infecţiei de către nodulii limfatici contribuie celulele dendritice foliculare. Procesul tuberculos începe cu o hiperplazie nespecifică a ganglionilor lezaţi, care este completată de o cazeificare parţială sau totală a ganglionului. În procesul inflamator este implicat ţesutul adiacent, peretele bronhiei şi a vaselor sangvine învecinate, favorizând apariţia diferitor complicaţii.

Se dezvoltă la copiii din focare de tuberculoză, cu imunitate scăzută, care suferă de amigdalite, faringite, etc.

Aspectul clinic este determinat de forma clinică a adenopatiei:

a) **forma infiltrativă** - se caracterizează morfologic prin cazeificarea parţială a ganglionilor limfatici, predomină inflamaţia de tip exudativ cu implicarea ţesutului adiacent. În tabloul clinic sindromul de intoxicaţie predomină asupra celui bronho-pulmonar;

b) **forma pseudotumorală** - se caracterizează morfologic prin cazeificarea totală a ganglionului limfatic. În tabloul clinic predomină sindromul bronhopulmonar cu compresia bronhului (tusea bitonală convulsivă), dispnee expiratorie;

c) **adenopatia traheobronşică de volum mic** - prezintă o variantă a formei pseudotumorale şi se întâlneşte şi la adulţii tineri. Manifestările clinice sunt moderate sau chiar lipsesc. Această formă trebuie să fie suspectată la copiii şi adolescenţii din focarele de tuberculoză cu sindrom de intoxicaţie, cu viraj tuberculinic, salt tuberculinic sau probe tuberculinice hiperergice. Ganglionii limfatici afectaţi cu diametrul de până la 1 cm intr-un grup sunt ascunşi în umbra mediastinului, a cordului şi sunt invizibili pe clişeul radiologic standard. Pentru depistarea lor este necesară radiografia în profil a cutiei toracice, tomografia mediastinului, tomografia computerizată.

Obiectiv simptomul Filatov se determină la inspecţia generală - cearcăne sub ochi, gene lungi, sprâncene stufoase, ochi strălucitori (în intoxicaţie tardivă - pronunţată). La inspecţia cutiei toracice, pe partea anterioară a acesteia se observă o dilatare a reţelei venoase periferice în spaţiile inter costale I-II, uni- sau bilateral (simptom Vidergoffer). Cauza apariţiei simptomului o constituie compresia venei azigos. În treimea superioară a spaţiului inter-scapular poate avea loc dilatarea capilarelor superficiale (simptomul Frank). Percutor în normă se constată submatitate pe procesele spinale ale verte brelor C7-Th1 la copiii sub 2 ani, până la Th2 la copiii sub 10 ani şi Th3 - peste 10 ani. Submatitatea determinată mai jos de aceste limite este prezentă la mărirea ganglionilor limfatici de bifurcaţie (s-m Korani). Submatitatea în spaţiul inter-scapular la nivelul Th2 - Th4 este prezentă la mărirea ganglionilor limfatici bronhopulmonari (s-m de la Kamp). La mărirea ganglionilor limfatici paratraheali simptomul „cupa lui Filosof" este pozitiv - submatitate în regiunea manumbrului sternal şi spaţiile intercostale I,II anterior. Auscultativ - determinarea bronhofoniei mai jos de Th1 (s-m D'Espine). Aceste semne clinice sunt valabile pentru volumul mare al afecţiunii în lipsa posibilităţii examinării radiologice.

**Tabloul radiologic:**

- Forma infiltrativă - sindromul hilului lărgit, fără structură, neomogen, de intensitate medie cu un contur difuz;

**Fig. 6.5.**

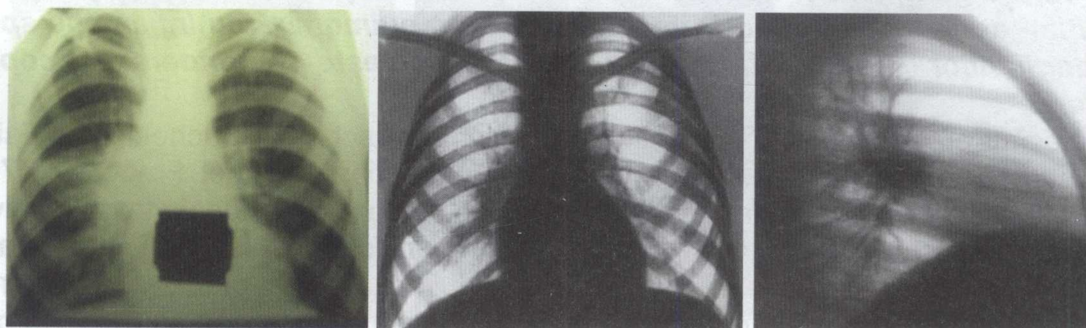



**Fig. 6.5. A.B.** Radiografia cutiei toracice standard: Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici: hilul drept lărgit pe baza ganglionilor limfatici hiperplazaţi. **C.** Radiografia în incidenţă laterală dreaptă: Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici: hilul drept lărgit pe baza ganglionilor limfatici hiperplazaţi.

- Forma pseudotumorală - hil lărgit, intensiv, omogen, conturul net şi policiclic;

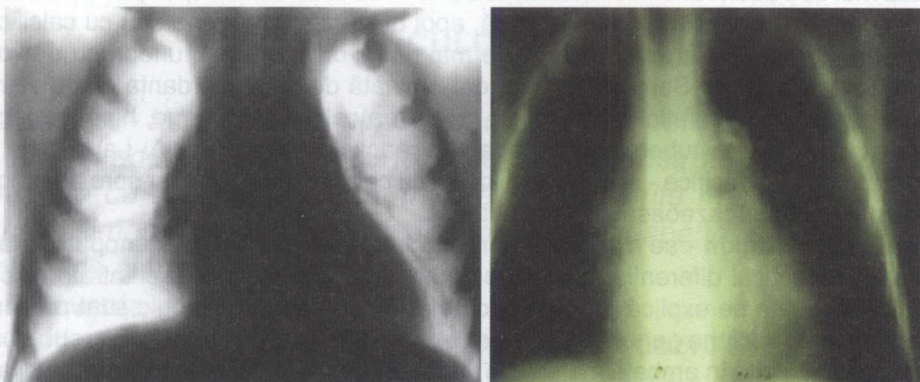


**Fig. 6.6.** Tomograme convenţionale: Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, forma pseudotumorală.

- Adenopatie traheobronşică de volum mic - ganglionii limfatici afectaţi cu diametru de până la 1 cm intr-un grup sunt ascunşi în umbra mediastinului, a cordului şi sunt invizibili pe clişeul radiologic standard. Pentru depistarea lor este necesară radiografia în profil a cutiei toracice, tomografia mediastinului, tomografia computerizată.

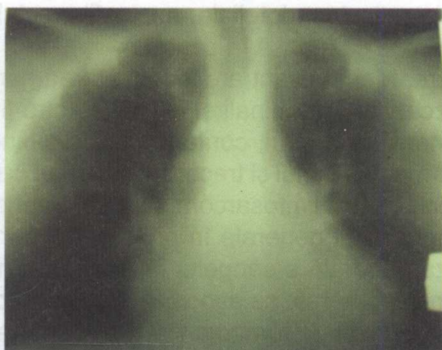


**Fig. 6.7.** Imaginea tomografică în tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici de volum mic.

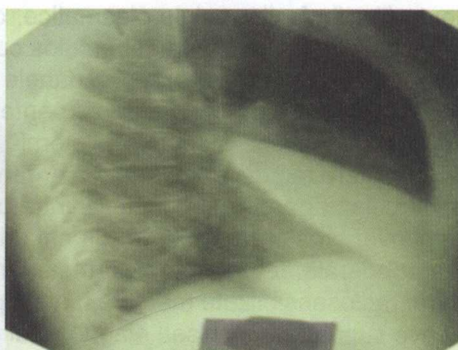


**Fig.6.8.** Radiografia în incidenţa laterală dreaptă: Atelectazia lobului mediu pe dreapta din tuberculoza ganglionilor limfatici intratoraci

**Complicaţiile:**
- compresia ganglio - bronşică cu stenoză exprimată clinic prin tuse iritativă, tiraj, cornaj, dispnee, poate contribui la atelectazie,
- intimitatea contactului ganglio-bronşic şi propagarea infecţiei la peretele bronşic poate realiza o perforaţie (fistulă ganglio - bronşică),
- cavernă ganglionară,
- diseminări bronhogene,
- diseminări limfo-hematogene,
- pleurezii sero-fibrinoase.

Diagnosticul diferenţial al adenopatiei tuberculoase se efectuează cu:
- sarcoidoza, st. I
- limfogranulomatoza,
- limfosarcomul,
- limfoleucemiile,
- adenopatiile nespecifice.

**Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann)** spre deosebire de tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, aceasta afectează mai des adulţii tineri..Contactul cu bolnavii de tuberculoză lipseşte. Sarcoidoza se manifestă în primul stadiu prin adenopatie hilară, unilaterală, apoi bilaterală, omogenă sau cu calcificări sub formă de pete sau de coajă de ou, cu retrocedare de cele mai multe ori spontană, uneori cu o evoluţie spre stadiul al II-lea, mediasinopulmonar. Sarcoidoza este determinată de neconcordanţa dintre starea generală bună şi modificările ganglionilor limfatici intratoracici, creşterea calciului în sânge, hipergamaglobulinemie, euzinofilie, monocitoza, probele tuberculinice negative, reacţia Kveim pozitivă. La biopsie se evidenţiează modificări histopatologice specifice - noduli sarcoidotici cu celule Langhans, dar spre deosebire de tuberculoză nu sunt prezente necroza cazeoasă şi micobacteriile.

**Limfogranulomatoza malignă Hodgkin** - se manifestă aproape în toate cazurile cu adenopatie hilară, mai ales la personele tinere. Diagnosticul diferenţial dintre tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici şi limfogranulomatoză este dificil. Aceasta se explică prin faptul că atât clinic, cât şi radiologic sunt prezente simptome asemănătoare, cum ar fi: slăbiciune generală, pierdere ponderală, transpiraţii nocturne, subfebrilitate, dar periodic t°C hectice pot fi întâlnite în ambele maladii. În limfogranulamatoză are loc afectarea bilaterală hilară a ganglionilor limfatici şi îndeosebi în 90-95% cazuri se produce afectarea ganglionilor limfatici periferici (cervicali, supraclaviculari). În tuberculoză are loc de obicei afectarea unei singure grupe de ganglioni limfatici intratoracici. În limfogranulamotază frecvent se afectează ganglionii limfatici ai mediastinului anterior şi posterior, pe când în tuberculoză acest lucru se întâmplă foarte rar. Radiologic în limfogranulomatoză, adenopatie hilară, la început unilaterală, apoi bilaterală, cu aspect tumoral, policiclică, omogenă la început; poate să prezinte calcificări după radioterapie sau chimioterapie, spre deosebire de tuberculoză lipseşte distrucţia, formarea fistulelor. După radio- sau chimioterapie, ganglionii în limfogranulamatoză retrocedează, recidivele survenind după un timp mai scurt sau mai lung. În limfogranulomatoză, pe lângă anemie, se întâlneşte frecvent leucocitoza până la 20 000 cu neutrofilie şi limfopenie în progresie, nu rar şi euzinofilie; în tuberculoză leucocitoza este mai puţin exprimată, se determină limfocitoză relativă. Probele tuberculinice în limfogranulomatoză sunt negative. În favoarea limfogranulomatozei vorbeşte tabloul microscopic cu polimorfism celular: neutrofile, limfocite, celule plasmatice, celule reticuloendoteliale, euzinofile, celule Şternberg. Pe când în tuberculoză avem granulom tuberculos cu necroză cazeoasă în centru.

**Limfosarcomul** afectează în general persoanele tinere. Mai frecvent are loc afectarea ganglionilor limfatici a mediastinului şi retroperitoneali din cei periferici :cervicali, inghinali şi axilari. Pentru limfosarcomul mediastinului este caracteristică afectarea bilaterală, dimensiunile mari, conturul policiclic bine delimitat la debutul maladiei, creştere rapidă, comprimarea organelor mediastinului şi trecerea în ţesutul pulmonar. Spre deosebire de tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, pentru limfosarcom sunt caracteristice: probele tuberculinice negative, creşterea rapidă a tumorii, alterarea stării generale în progresie, intensificarea asteniei, pierderea ponderală, temperatura normală, analiza generală a sângelui fără particularităţi, uneori o limfopenie uşoară, radiosensibilitate marcată. La simptomele generale se asociază rapid sindromul de compresie a venei cave superioare. Adesea diagnosticul este precizat de toracotomia exploratoare şi biopsie.

**Leucemia** este însoţită de afectarea bilaterală a ganglionilor limfatici a mediastinului superior, cu aspect tumoral, opacităţile sunt policiclice, omogene, bine conturate şi însoţite pe câmpurile pulmonare de opacităţi reticulare sau reticulonodulare. Rolul decisiv în diagnosticul diferenţial îi aparţine hemogramei. În leucemie se evidenţiază mărirea limfocitelor până la 200 000 şi mai mult în 1ml. Alături de limfocitele normale se întâlnesc şi forme tinere şi patologice. Se utilizează şi puncţia sternală. În formele grave de tuberculoză pulmonară, analiza sângelui se apropie de cea a leucemiei, însă lipsa formelor imature a limfocitelor confirmă prezenţă tuberculozei.

**Adenopatia nespecifică**. Infecţiile pulmonare de orice natură sunt însoţite şi de o adenopatie satelită, cel mai adesea hilară, adenopatie ce nu prezintă decât rareori elemente specifice, cum ar fi calcificările nodulare sau în coaja de ou; de cele mai multe ori are însă acelaşi aspect radiologic. La copii cu adenopatii nespecifice în anamneză avem îmbolnăviri frecvente IRVA, afecţiuni ORL. În statul clinic al copilului determinăm modificări de reactivitate care decurg din tipul sindromului alergic sau diateză. În perioada acută, paralel cu adenopatia hilară se evidenţiază intensificarea difuză a desenului pulmonar în segmentele inferioare. Supravegherea dinamică ne vorbeşte despre involuţia procesului într-un timp foarte scurt. În cazul adenovirozei la examenul radiologic pulmonar se constată prezenţa unei adenopatii hilare, uni- dar mai adesea bilaterală, omogenă, cu un contur net, de dimensiuni variate, uneori cu aspect tumoral. Dinamica radiologică a adenovirozei este lentă, imaginea persistând uneori 2-3 luni. Probele de laborator vin în ajutorul diagnosticului.

**Hiperplazia timusului, timomul** se întâlneşte în perioada vârstei fragede. În marea majoritate a cazurilor afectarea timusului decurge asimptomatic, însă când se dezvoltă un proces tumoral apar manifestări clinice ca: sindromul de comprimare a organelor mediastinului, sindromul activităţii hormonale. Rentghenologic timomul se prezintă ca dilatarea uni- sau bilaterală a mediastinului. El este frecvent situat asimetric. Localizarea de preferinţă - mediastinul anterior (porţiunea superioară şi medie). Prezenţa timomului este determinată de localizarea tipică, simptomul rentgheno-funcţional (în timpul deglutiţiei, tusei are loc deplasarea timusului). Hiperplazia timusului se poate manifesta uneori prin dispnee, stridor. În analiza generală a sângelui - e prezentă limfocitoza. În scopul diagnosticului diferenţial se efectuează iradierea cu razele rentghen la care timusul este foarte sensibil.

**Tratamentul** formelor necomplicate ale tuberculozei primare se efectuează în categoria III conform DOTS, iar al formelor complicate şi cu BAAR+ în categoria I.

# 7. TUBERCULOZA SECUNDARĂ

## 7.1. TUBERCULOZA PULMONARĂ DISEMINATĂ

Definiția - *tuberculoza pulmonară diseminată este o complicație a tuberculozei primare la copii şi adolescenți şi secundară la adulți, substratul morfologic al căreia sunt leziunile nodulare cu d =2 mm (forma miliară)şi de diferite mărimi (formele subacută şi cronică) situate simetric pe toate ariile pulmonare cu răspândirea infecției pe căile hematogene, limfogene şi bronhogene.*

Frecvența = 10%.

Particularitățile patogeniei - rolul principal în dezvoltarea tuberculozei diseminate îl are infecția endogenă. Una din condițiile obligatorii ale patogeniei este hipersensibilitatea organismului şi scăderea rezistenței acestuia sub influența diferitor factori patogeni externi şi interni: superinfecția exogenă, subalimentația, surmenajul psihic şi fizic, migrația, detenția, alcoolismul cronic, narcomania, HIV - infecția, gripa etc.

Reactivarea micobacteriilor de tuberculoză în ganglionii limfatici intratoracici are loc în timpul implicării lor într-un proces nespecific cu mărirea permeabilității vaselor, decalcinarea ganglionului, dezvoltarea limfangitei din jur şi pătrunderea infecției în sistemul limfatic - ductul toracic, vena cavă superioară, inima dreaptă, circuitul mic, afectarea capilarelor cu formarea de-a lungul lor a multiplelor leziuni nodulare de mărimea boabelor de mei (d = 2 mm), forma miliară sau la nivelul anastomozelor arterio - venoase (formele subacută şi cronică).



**Fig. 7.1**

Fig. 7.1. Secțiune histotopografică a plămânului în tuberculoza diseminată miliară: multiple focare tuberculoase miliare în parenchimul pulmonar; colorația cu hematoxilin şi eozin.




**Fig. 7.2**

Fig. 7.2. Secțiune histotopografică a plămânului în tuberculoza diseminată cronică: pe fond de pneumoscleroză (1) şi emfizem (2) se evidențiază focare de mase cazeoase incapsulate.

**Clinică** - tabloul clinic depinde de forma tuberculozei diseminate. Deosebim următoarele forme clinice:

- forma acutisimă (sepsisul tuberculos sau tifobaciloza Landuzi),
- tuberculoza diseminată acută sau miliară,
- tuberculoza diseminată subacută,
- tuberculoza diseminată cronică.

**Forma acutisimă** - se dezvoltă la persoanele tinere cu o imunitate grav compromisă de diverşi factori de risc: stare socială precară, lipsa locului de trai (boschetari), etilişti, deținuți. Are un debut acut, cu febra până la 39° - 40°C, cu un sindrom foarte pronunțat de intoxicație, tuse, dispnee cu o evoluție rapidă, cu tendințe de generalizare şi afectarea mai multor organe (ficat, splină, anexe etc). Are un pronostic nesatisfăcător şi rezultă în deces. Se întâlneşte rar.

**Tuberculoza miliară acută** - debutul este acut cu febra până la 38° - 39°C şi are diverse manifestări clinice în dependență de subforme:

**1.** tifoidă, **2.** meningeală, **3.** pulmonară

Forma tifoidă seamănă cu febra tifoidă (tifosul abdominal).

Tabelul 7.1

**Diagnosticul diferențial al tuberculozei miliare cu tifosul abdominal**

| | Tuberculoza | Tifosul abdominal |
|---|---|---|
| Debutul | acut | Lent |
| Temperatura | neregulată | tip continuu, ondulară |
| Modificări din partea SNC | neînsemnate | Pronunțate (cefalee, halucinații, pierderea cunoştinței |
| Modificări din partea sistemului digestiv | neînsemnate | Diaree, vomă, depuneri pronunțate pe limbă - amprenta dinților |
| Pe piele | Piele umedă, palidă | erupții - rozeole pe părțile laterale ale abdomenului la a 7-8 zi. |
| În plămâni | Respirație aspră, crepitații | lipsesc |
| Sistemul cardiac | Tahicardie, hipotonie | bradicardie |
| Sânge | Anemie, leucocitoză, limfocitopenie | Leucopenie, limfocitoză |
| BAAR în spută | rar | lipsesc |
| Probele tuberculinice | Negative (anergie negativă) | negative |
| Ro- logic | R - grafia cutiei toracice - la 7-14 zi - leziuni nodulare de mărimea boabelor de mei (2 mm) -„milium" uniforme, de aceeaşi mărime şi intensitate situate simetric de-a lungul capilarelor în formă de lănţişor pe toate ariile pulmonare | lipsesc |
| Hemocultura, coprocultura, reacția Vidal | negative | pozitive |

Forma meningeală în care manifestările clinice se aseamănă cu meningita: t înaltă, cefalee, vomă. În forma meningeală a tuberculozei miliare semnele meningiene sunt mai puțin pronunțate decât în meningita tuberculoasă - redoarea cefei, simptomul Kerning slab pozitiv. În lichidul cefalorahidian presiunea creşte nesemnificativ( 70 picături - norma 60 picături), se majorează puțin conținutul de proteine, celule - 20-25 în $cm^2$ (norma până la 10 celule).

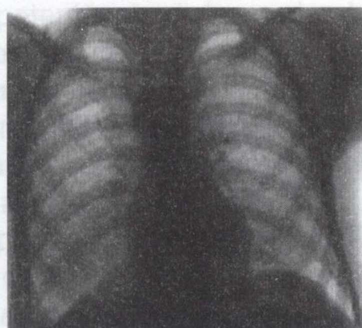
Tabelul 7.2

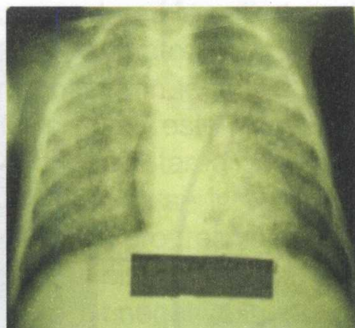
**Caracteristica lichidului cefalorahidian în forma meningeală a tuberculozei miliare şi meningita tuberculoasă**

| Caracteristica lichidului cefalorahidian | Forma meningială a TB miliare | Meningita tuberculoasă |
|---|---|---|
| Culoarea | fără culoare | fără culoare, opalescent. |
| Presiunea | 70 picături | ridicată - curge în get |
| Citoza | 20-25 în $cm^2$ | în limitele sutelor (200 - 400); la început predomină neutrofilele, apoi limfocitele |
| Proteinele | norma | cresc pîne la 2-3 gr / l |
| Glucoza | norma | scade, mai puțin de " din glucoza sîngelui |
| Clorurile | Norma | scad < 7 g / l |
| Reacția Pandi | negativă | + + + |
| MBT | negativ | + în 10% |
| Aspectul vizual al lichidului | - | Peste 12 ore are loc formarea unei pelicule în formă de păianjen. |

Forma pulmonară - predomină simptomele pulmonare - tusea, dispneea. La percuție timpanită, respirația aspră, crepitații.

**Tabloul radiologic:** plămânul prezintă în primele zile doar un desen pulmonar accentuat, pentru ca mai apoi să apară nodulii pulmonari punctiformi sau miliari, la început mai mici şi mai rari, cu intensitate mică, contur şters pentru ca într-un timp scurt să devină de o intesitate costală, bine conturați, situați pe întreaga arie pulmonară bilateral, simetric, armonic „în oglindă".



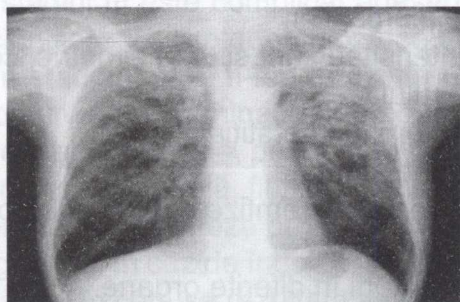


A B

**Fig. 7.3. A, B** - Radiografie toracică standard: Tuberculoza miliară acută: se observă opacități micronodulare, de intensitate medie, răspândite uniform „în oglindă" pe toată aria câmpurilor pulmonare.

**Tuberculoza diseminată subacută** - se manifestă clinic printr-o perioadă prodromală cu semne de intoxicație timp de 1-2 săptămâni, apoi t° se ridică până la 38° - 39°C, se agravează sindromul de intoxicație, se instalează sindromul bronho-pulmonar, apar manifestări laringiene - glas răguşit, dureri la glutiție, senzație de corp străin.

Tabloul radiologic - prezența leziunilor nodulare de diferite mărimi, de intensitate mică şi medie situate cortical în segmentele superioare şi medii simetrice din ambele părți. Nu sunt caracteristice cavernele, dar în caz că apar ele sunt situate subclavicular din ambele parți în formă de ochelari, ele având pereții subțiri (caverne ştanțate).



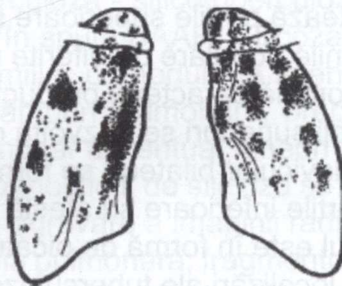


**Fig. 7.4.** Radiografie toracică standard: Tuberculoza diseminată subacută: se observă opacități nodulare, polimorfe, cu contururi şterse, preponderent în lobii superiori şi medii bilaterali, desenul pulmonar este accentuat - fibroză pulmonară difuză.

**Tuberculoza diseminată cronică** - are o evoluție îndelungată, ondulară, cu perioade de remisie şi acutizări. În perioada de acutizare la bolnavi t° se ridică până la 38 - 39°, este pronunțat sindromul de intoxicație - slăbiciune, astenie, cefalee, transpirații nocturne, scăderea poftei de mâncare, pierdere ponderală, pierderea capacității de muncă.

Sindromul bronho-pulmonar se prezintă prin tuse cu expectorații muco-purulente pronunțate, dispnee. În perioada de remisie t° scade până la subfebrilă sau se normalizează, starea bolnavului se ameliorează, capacitatea de muncă revine, tusea şi expectorațiile se micşorează, însă dispneea continuă să crească în dinamică.

Obiectiv: bolnavul arată mai în vârstă, este palid, pielea este umedă. Plica cutanată este micşorată, tonicitatea musculară e slăbită. Este astenic, cutia toracică capătă o formă de butoi, fosele supraclaviculare sunt retrase, submatitate în părțile superioare şi în

spațiul interscapular, timpanită pe toate liniile mai jos de omoplat. Murmurul vezicular este diminuat, se ascultă raluri umede şi uscate de calibru diferit Zgomotele cardiace sunt accelerate, zgomotul cardiac II este accentuat la nivelul a. pulmonalis.

**Tabloul radiologic:**

Opacități nodulare diferite după dimensiuni şi intensitate situate simetric, cortical pe aria lobilor superiori şi medii, pe fundalul unei pneumoscleroze difuze; emfizem pulmonar în regiunile inferioare cu formarea simptomului de "salcie pletoasă". Pot fi evidențiate şi "caverne ştanțate".

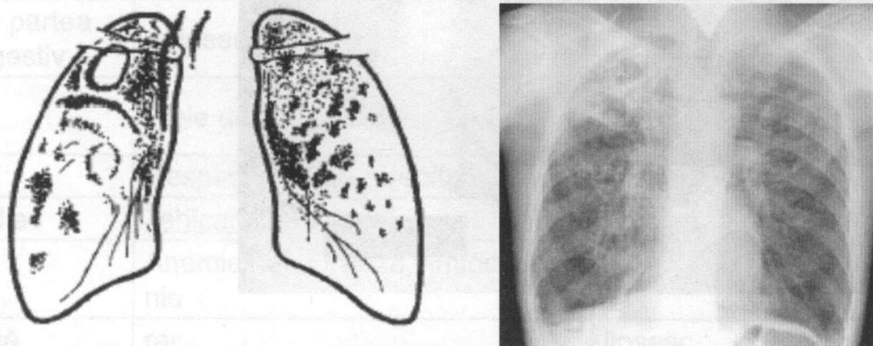


**Fig. 7.5.** Radiografie toracică standard: Tuberculoza diseminată cronică: se observă opacități nodulare multiple confluente situate asimetric în câmpurile pulmonare superioare şi medii bilateral, de intensitate diferită şi dimensiuni variate pe fundal de fibroză pronunțată, retracția superioară a hilurilor, opacități inelare (cavități) în regiunea subclaviculară pe dreapta.

**Analiza sângelui** prezintă modificări clasice în cazul tuberculozei (anemie, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga), lipsa euzinofilelor, limfocitopenie, monocitoză, VSH accelerat în perioada de acutizare şi cu tendință de normalizare în perioada de remisie.

**BAAR** în spută pozitiv în majoritatea cazurilor.

**Probele tuberculinice** sunt pozitive normoergice.

**Particularitățile morfologice ale tuberculozei diseminate cronice în manifestările radiologice (după A. Strucov):**

- afectează părțile superioare şi medii ale plămânilor,
- leziunile nodulare de diferite mărimi şi intensități sunt situate simetric, cortical,
- predomină caracterul productiv al procesului,
- în lobii superiori se dezvoltă o pneumoscleroză interstițială,
- subclavicular bilateral se formează caverne ştantate,
- în părțile inferioare se atestă o hipertransparență (emfizem compensator),
- cordul este în formă de picătură (cord pulmonar),
- apar localizări ale tuberculozei extrarespiratorii în diferite organe.

***Diagnosticul diferențial*** - la momentul actual sunt descrise în jur de 200 forme nozologice de diseminări pulmonare, însă mai frecvente sunt următoarele:

- cancerul metastatic,
- bronşiolitele,
- alveolitele (fibrozantă idiopatică, exogenă alergică, fibrozantă toxică),
- bolile profesionale (silicoza, antrocoza),
- bolile țesutului conjunctiv,
- stazele pulmonare în patologia cardiacă etc.

**Pneumoniile micronodulare bilaterale** sunt cel mai frecvent secundare, sub forma unor complicații ale altor maladii (IRVA, amigdalite). Pneumoniile,în comparație cu tuberculoza au un debut mai acut şi sunt prezente acuze: febră 38-39°C, astenie generală, cefalee, frisoane, tuse, dureri în cutia toracică. La pacienții cu tuberculoză diseminată sunt prezente aceleaşi acuze, dar mai puțin pronunțate. Datele examenului fizic la pacienții cu pneumonii sunt mai pronunțate. În hemograma pacienților cu pneumonie se evidențiază o leucocitoză şi creşterea pronunțată a

VSH. În spută nu se depistează BAAR. Radiologic opacitățile nodulare sunt situate în segmentele medii şi bazale, în tuberculoza diseminată,în segmentele superioare şi medii pot fi prezente caverne „ştanțate" localizate subclavicular. Schimbările radiologice în pneumonie sub tratament nespecific timp de 2-3 săptămîni au o involuție rapidă şi nu lasă sechele.

**Carcinomatoza (carcinoza pulmonară miliară)** este secundară unui neoplasm situat întrun alt organ (cancer mamar, hipernefroma, neoplasmul de cap de pancreas etc.). Pentru carcinomatoza şi tuberculoza diseminată sunt comune astfel de simptome ca: astenie generală, inapetență, pierdere ponderală, dispnee, dureri în cutia toracică, uneori febră, datele elementare al exemenului fizic. Bolnavii de carcinomatoză sunt de obicei mai vârstnici. În anamneză poate fi istoricul de intervenție chirurghicală în legătură cu un neoplasm sau prezența lui la momentul actual, însă în caz de tuberculoză - este prezent istoricul de contact cu o sursă de infecție sau tuberculoză suportată în trecut. Starea generală a pacienților cu carcinomatoză se agravează rapid, durerile în cutia toracică se intensifică, tusea este uscată, chinuitoare, dispneea manifestă o tendință de agravare progresivă pînă la insuficiență respiratorie. În caz de carcinomatoză în analiza sputei se depistează celule atipice, iar în caz de tuberculoză - *M.tuberculosis*. Reacțiile tuberculinice sunt negative în caz de carcinomatoză, dar ele pot fi şi negative în cazurile de tuberculoză diseminată avansată. Radiologic în carcinomatoză se constată opacități multiple miliare, diseminate preponderent în câmpurile medii, bazale şi perihilar bilaterale (spre deosebire de tuberculoza miliară, care se localizează pe toată aria pulmonară bilateral, simetric), pe un fond de opacități lineare şi reticulare, cu sau fără adenopatie hilară. Diagnosticul poate fi confirmat prin examenul histologic. Pentru diagnosticul diferențial este importantă stabilirea prezenței şi localizarea neoplasmului primar.

**Silicoza** este o maladie profesională care se dezvoltă în rezultatul inspirării bioxidului de siliciu ($SiO_2$). În stadiul I pacientul prezintă acuze la tuse seacă, uneori dispnee la efort fizic. Temperatura şi hemograma sunt normale. La trecerea în stadiul II se evidențiază tuse mai pronunțată, uneori dureri în cutia toracică, dispneea progresează lent, se dezvoltă insuficiența respiratorie de gradul I-II. Spre deosebire de tuberculoză lipseşte sindromul de intoxicație. Dacă apare sindromul de intoxicație, schimbări în hemogramă (leucocitoză moderată, limfopenie, creşte VSH) putem presupune asocierea tuberculozei. Stadiul II şi îndeosebi stadiul III este complicat adeseori de tuberculoză - silicotuberculoza. La majoritatea pacienților cu silicotuberculoză se depistează în spută BAAR. Silicoza în perioada de stare, în stadiul I şi al II-lea, prezintă un aspect miliar cu noduli de intensitate mare, costală, contur net, diseminați simetric în ambele câmpuri pulmonare, preponderent în segmentele medii şi bazale, pe un fond de desen pulmonar accentuat, uneori cu adenopatie hilară uni- sau bilaterală, fibroză pleuroseptală. Diagnosticul de silicoză se face în baza a două elemente: anamneza profesională şi continua agravare a imaginii radiologice, element patognomic. În caz de îndoială se practică biopsia pulmonară; fragmentul prelevat se incinerează, iar în cenuşa rezultată se găseşte pulberea de bioxid de siliciu.

**Staza pulmonară** prezintă aspecte miliare pulmonare în momentul instalării insuficienței inimii stângi. La pacienții cu staza pulmonară tegumentele sunt palide, apare acrocianoza, edemele periferice, hepatomegalia, uneori şi splenomegalia, tusea cu expectorație, dispnee importantă la efort. Anamneza, datele examenului fizic şi ECG corespund patologiei cardiace. În cazul tuberculozei diseminate pot apărea zgomotele cardiace asurzite din partea cordului, tahicardia (sindromul de intoxicație). Radiologic în staza pulmonară apar opacități miliare, de intensitate slabă, contur şters, predominant în câmpurile inferioare pulmonare, hiluri de dimensiuni şi opacitate crescută şi contur şters. BAAR nu se depistează în spută. În urma cardiotonicelor şi a repausului, imaginea câmpurilor pulmonare redevine normală.

În diagnosticul diferențial al tuberculozei diseminate este necesară luarea în considerație şi a altor maladii care se întâlnesc mai rar,cum ar fi: lupusul eritematos visceralizat, periarterita nodoasă, fibroza interstițială difuză, etc.

**Tratamentul** tuberculozei diseminate se efectuează conform strategiei DOTS în categoria I.

## 7.2. TUBERCULOZA PULMONARĂ NODULARĂ

**Definiția** - ***tuberculoza pulmonară nodulară este o formă a tuberculozei secundare cu substratul morfologic în formă de leziuni nodulare cu mărimea de până la 1cm situate în segmentele apicale uni sau bilateral, asimetric.***

Frecvența - sub 20%.

**Particularitățile patogeniei** - rolul principal în dezvoltarea tuberculozei nodulare îl are infecția endogenă situată în ganglionii limfatici intratoracici sau în segmentele apicale ale plămânilor - sechele posttuberculoase după tuberculoza primară. Această formă de tuberculoză se dezvoltă pe un fond de hipersensibilitate locală scăzută şi o imunitate celulară uşor dereglată, la persoane cu puțini factori de risc de îmbolnăvire.

Segmentele apicale sunt zone vulnerabile pentru tuberculoză. Vârfurile pulmonare sunt hipoventilate şi hipoperfuzate moderat (efect de spațiu mort alveolar). Germenii tuberculoşi dormanți supravețuiesc timp îndelungat în leziunele vechi (nodulii lui Simon, formațiuni nodulare Aschoff-Puhl). Nodulii Simon reprezintă o diseminare hematogenă în perioada tuberculozei primare. Ele sunt situate în apexul pulmonar sau în alte organe, au aceeaşi evoluție ca tuberculoza primară (fibrotizare, calcinare). Nodulii Aschoff-Puhl apar mai tardiv, au un caracter macronodular şi apar ca rezultat al diseminării bronhogene în tuberculoza primară. Persistă şi concepția gangliobronşică - cazeificarea şi fistulizarea unui ganglion tuberculos cu răspândirea infecției pe cale bronhogenă. Un rol important în dezvoltarea acestei forme îl are şi răspândirea infecției prin vecinătate (per continuitatem).

Reactivarea infecției conform lui A.Strucov are loc în felul următor:

1. Infiltrația capsulei cu limfocite şi neutropile;
2. Pătrunderea leucociților înăuntrul nodulului şi ramolirea lui sub influența fermenților proteolitici;
3. Formarea limfangitei cu trecerea procesului peribronşial;
4. Formarea panbronşitei - afectarea bronhului apical şi apariția nodulilor productivi sau productiv-necrotici.

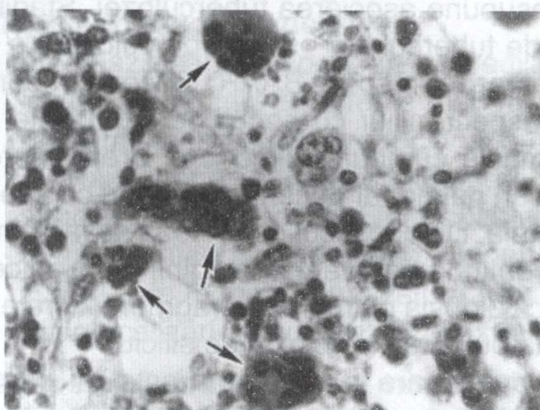


**Fig. 7.6.** Preparat microscopic al plămânului în tuberculoza nodulară: în parenchimul pulmonar se evidențiază un focar limitat de necroză cazeoasă cu reacție perifocală productivă (indicat cu săgeata); colorația cu hematoxilin şi eozin.



**Fig. 7.7.** Secțiune histotopografică a plămânului în tuberculoza fibro-nodulară: săgeata indică un focar calcificat (calcinat), înconjurat de un parenchim pulmonar fibrotizat; colorația cu hematoxilin şi eozin.

***Clinico-radiologic*** se evidențiază 2 forme de tuberculoză nodulară:

a. tuberculoza nodulară recentă,

b. tuberculoza fibro-nodulară

Tuberculoza nodulară este o formă de tuberculoză limitată cu manifestări clinice mici, sau chiar asimptomatice. Debutul este insidios, inapercept. Uneori există o simptomatologie discretă căreia bolnavul nu-i acordă atenție. Aceasta se manifestă printr-o senzație de disconfort cu subfebrilități periodice spre seară, astenie, inapetență şi pierdere ponderală, tuse seacă sau expectorații reduse.

Din cadrul modificărilor obiective pot fi pozitive următoarele simptome: Ştemberg (dureri la palpaţie în regiunea centurii scapulare şi Vorobiov - Pottendjer, rigiditate în aceeaşi zonă), la percuţie - îngustarea câmpului Kroening, micşorarea apexului pulmonar. Respiraţia este aspră supra şi subclavicular, se aud raluri unice uscate. Celelalte sisteme sunt fără modificări. Aceste semne clinice provoacă „măşti" de tip miozită, osteohondroză cervicală.

**Analiza sîngelui** - normă sau schimbări moderate a unor indici.

**BAAR** se evidenţiază rar în spută.

**Proba Mantoux cu 2 UT** - normoergică.

***Radiologic*** - în segmentele 1,2 unilateral sau asimetric bilateral - leziuni nodulare de intensitate mică, cu contur imprecis, cu dimensiuni de până la 1 cm a formei recente. În forma fibro-nodulară leziunile nodulare sunt de intensitate medie şi mare, bine conturate pe un fundal de pneumofibroză (micşorarea apexului în volum, depuneri pleurale).

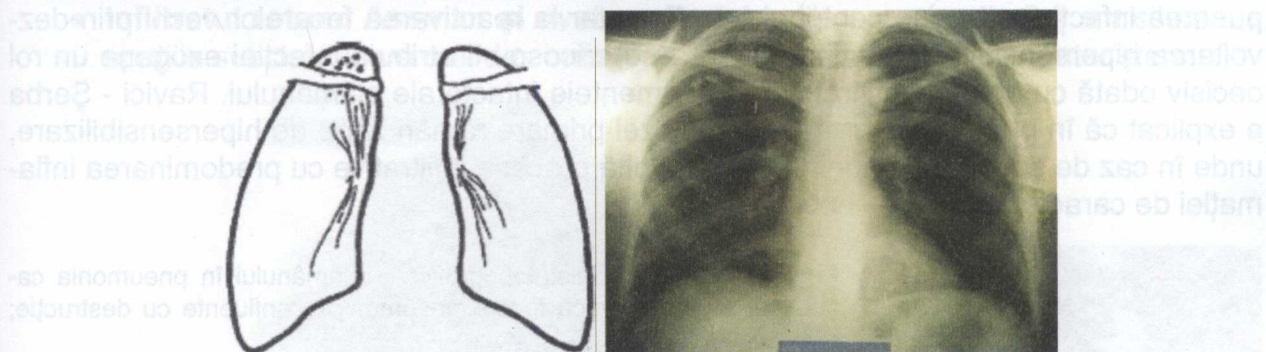


**Fig. 7.8.** Radiograma toracică standard: Tuberculoza pulmonară nodulară, forma recentă (se observă opacităţi nodulare de intensitate diferită în câmpul pulmonar superior pe dreapta, supra- şi subclavicular).

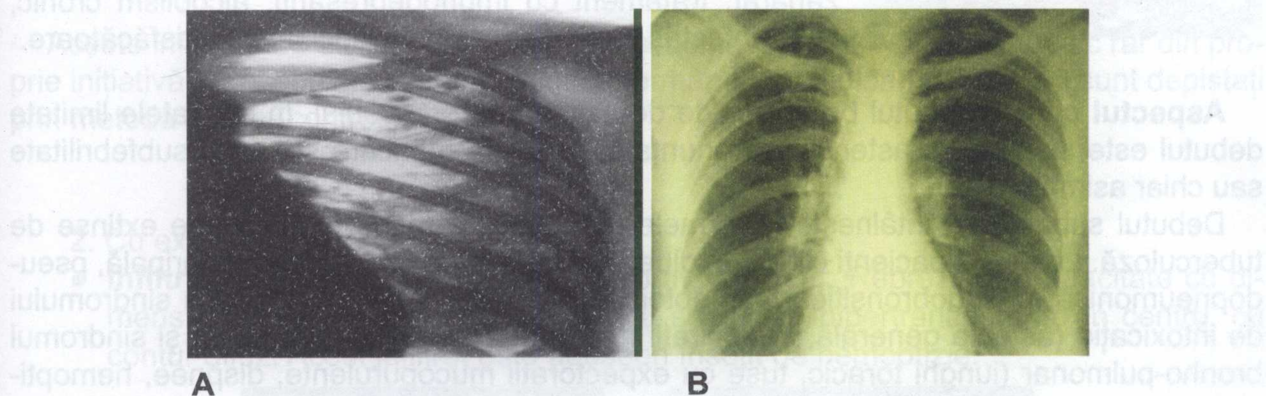



**Fig. 7.9.**

**A.** Radiografia plămânului stâng: Tuberculoza pulmonară nodulară, forma recentă: în regiunea subclaviculară se observă un grup de opacităţi nodulare în parenchimul pulmonar cu contur imprecis de intensitate medie.

**B.** Radiograma toracică standard: Tuberculoza pulmonară nodulară: se observă opacităţi nodulare de intensitate supracostală situate în câmpul pulmonar drept, supraclavicular, în hilul drept - un calcinat.

**Diagnosticul diferenţial** se efectuează în cazul pneumoniei de focar, pneumofibroză postinflamatorie, cancer periferic (de tip Pencost).

**Tratamentul** cazurilor noi se efectuează în categoria III conform strategiei DOTS.

Din cauza manifestărilor clinice sărace bolnavii se adresează rareori la medic şi sunt depistaţi preponderent prin controlul radiologic profilactic.

## 7.3. TUBERCULOZA PULMONARĂ INFILTRATIVĂ

**Definiția** - ***tuberculoza pulmonară infiltrativă este o formă a tuberculozei pulmonare secundare cu substratul morfologic în formă de leziune nodulară cu necroza în centru şi zona perifocală din jur mai mare de 1 cm situate mai frecvent în segmentele posterioare ale plămânilor ( S1, S2, S6, S10).***

Frecvența - este cea mai frecventă formă a tuberculozei pulmonare (70 %).

**Particularitățile patogeniei** - rolul principal în dezvoltarea tuberculozei infiltrative îi revine infecției endogene care este situată în ganglionii limfatici intratoracici sau în sechelele posttuberculoase în plămâni (nodulii Simon, Ashoff - Puhl etc). În sechelele posttuberculoase primare (pulmonare, ganglionare, extrarespiratorii) persistă micobacterii de tip „L", dormante care sunt apărate de acțiunea imunității celulare. În cazul scăderii imunității locale poate avea loc reversia L-formelor micobacteriilor cu reactivarea procesului. Suprapunerea infecției exogene contribuie suplimentar la reactivarea focarelor vechi prin dezvoltarea hipersensibilității de tip întârziat. A. Abricosov îi atribuie infecției exogene un rol decisiv odată cu apariția infiltratelor în segmentele intacte ale plămânului. Ravici - Şerba a explicat că în plămâni, în urma tuberculozei primare rămân zone de hipersensibilizare, unde în caz de scădere a imunității se dezvoltă procese infiltrative cu predominarea inflamației de caracter exudativ - necrotic.

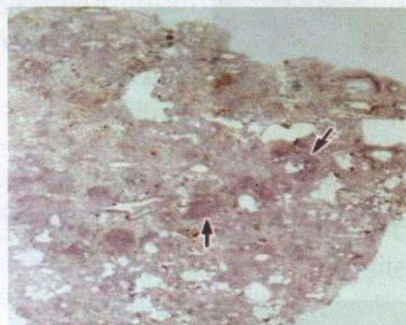


**Fig. 7.10.** Secțiune histotopografică a plămânului în pneumonia cazeoasă: săgeata indică focare pneumonice confluente cu destrucție; colorația cu hematoxilin şi eozin.

Un rol important în dezvoltarea acestei forme îl are scăderea imunității generale şi celulare. De aceea se întâlneşte mai frecvent la bolnavii cu factori medico-biologici severi (diabet zaharat, tratament cu imunodepresanți, alcoolism cronic, HIV - infectați etc), şi/sau condiții sociale nesatisfăcătoare.

**Aspectul clinic.** Debutul bolii depinde de extinderea procesului. În infiltratele limitate debutul este insidios cu astenie nepronunțată, pofta de mâncare scăzută, subfebrilitate sau chiar asimptomatic.

Debutul subacut se întâlneşte la formele cu extindere medie şi cu forme extinse de tuberculoză. La aceşti pacienți clinica evoluează sub diferite forme - pseudogripală, pseudopneumonică, pseudobronşitică, hemoptoică. În aceste cazuri,cu excepția sindromului de intoxicație (astenie generală, transpirații nocturne, febră) va fi pronunțat şi sindromul bronho-pulmonar (junghi toracic, tuse cu expectorații mucopurulente, dispnee, hemoptizie).

Rezultatele examenului fizic depind iarăşi de extinderea şi caracterul infiltratului. În infiltratele limitate datele obiective lipsesc sau sunt neînsemnate. În infiltratele cu extindere medie se scot în evidență următoarele semne: la inspecție - **rămânerea în urmă** a părții afectate a cutiei toracice în actul de respirație; la palpație - rigiditatea muşchilor centurii scapulare (simptomul Vorobiov - Pottenger); la percuție - submatitate; la auscultație - respirație diminuată, raluri umede în" zonele de alarmă " (spațiu suprascapular, supra şi subclavicular). În formele infiltrative extinse - respirație tubară.

Manifestările clinice depind de forma infiltratului. Clinico-radiologic deosebim următoarele infiltrate:

1. Limitate:
- **bronho-lobular (Graw)** - o opacitate cu dimensiunile de 1,5-2 cm situat în segmentele superioare (S1 S2);

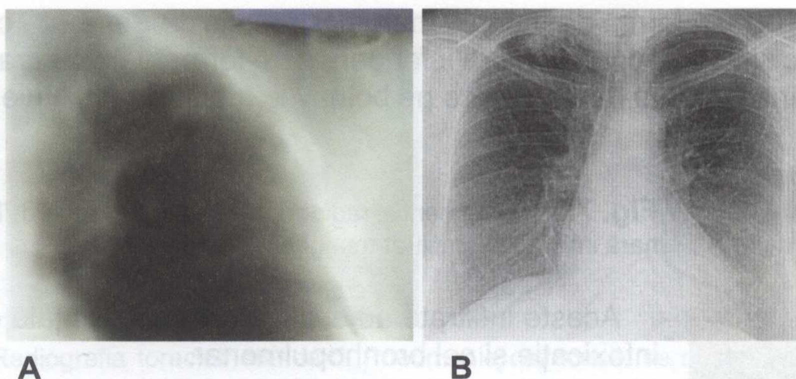


Fig. 7.11. A. Imaginea tomografică în tuberculoza pulmonară infiltrativă, infiltrat bronholobular. B. Radiograma toracică standard: Tuberculoza pulmonară infiltrativă, infiltrat bronholobular.

- **infiltratul rotund Assman şi ovalar - Redeker** de aproximativ 2-4 cm situate în spaţiile subclaviculare mai des omogene, de intensitate mică, cu contur şters.

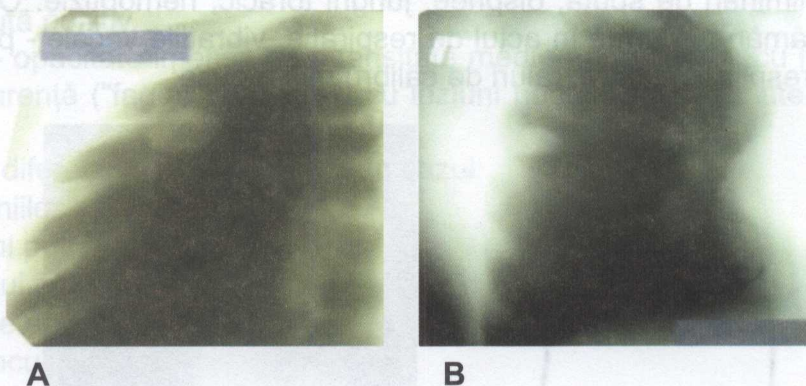


Fig. 7.12. A. B. Imaginele tomografice în tuberculoza pulmonară infiltrativă, infiltrat rotund

Aceste infiltrate au o clinică neînsemnată şi bolnavii se adresează la medic rar din proprie iniţiativă. Adeseori ele se încapsulează formând tuberculoame. Bolnavii sunt depistaţi prin metoda activă (control radiologic).

2. Cu extindere medie:

- **infiltratul nebulos (Rubinştein)** în formă de nour. Reprezintă o opacitate cu dimensiunile de 5-6 cm, neomogenă cu sector de hipertransparenţă în centru, cu contur difuz. Acest infiltrat este adeseori însoţit de hemoptizie.

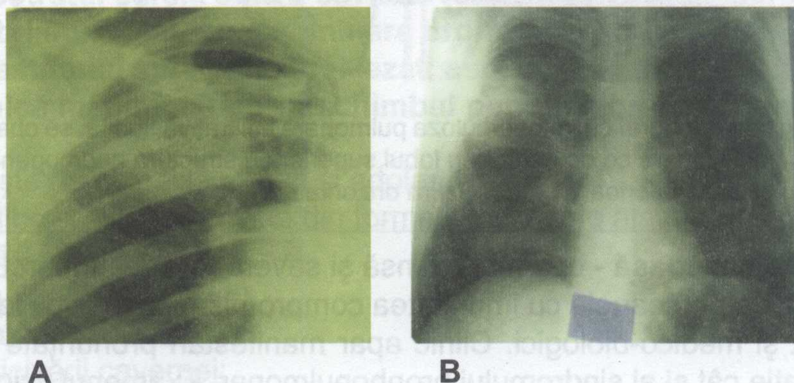


Fig. 7.13.
A. Fragment al radiogramei toracice standard: Tuberculoza pulmonară infiltrativă, infiltrat nebulos (opacitate în câmpul pulmonar superior pe dreapta, de intensitate medie, limite neclare, contur neregulat, zonă de hipertransparenţă în centru - tendinţă de excavare).
B. Radiograma toracică standard: Tuberculoza pulmonară infiltrativă, infiltrat nebulos.

- **periscisurită** - în formă de triunghi marginal descris de Sergent - cu baza pe peretele toracic şi virgul spre hil, latura inferioară este formată de pleura interlobară. Cel mai frecvent simptom care îl aduce pe bolnav la medic îl constituie durerile în cutia toracică.

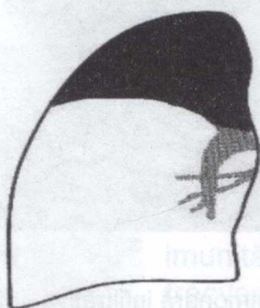


**Fig. 7.14.** Fragment al radiogramei toracice standard: Tuberculoza pulmonară infiltrativă, "infiltrat triunghiular" (periscizurită).

Aceste infiltrate au o clinică mai pronunţată cu sindromul de intoxicaţie şi cel bronhopulmonar.

3. Infiltrate extinse:

- **lobita (L. Bernard)** cu manifestări clinice pronunţate - sindromul de intoxicaţie, tuse cu eliminari de spută, dispnee, junghi toracic, hemoptizie. Obiectiv - partea afectată rămâne în urmă în actul de respiraţie, vibraţiile vocale - pronunţate, submatitate, respiraţia tubară, raluri de calibru mic reduse;



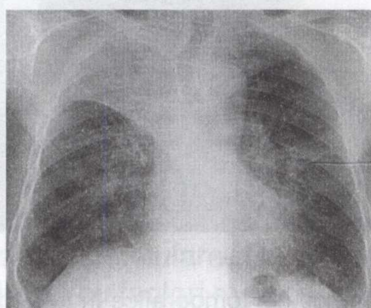


**Fig. 7.15.** Radiograma toracică standard: Tuberculoza pulmonară infiltrativă, lobită: se observă o opacitate de intensitate medie ce ocupă întregul lob superior drept şi are o limită inferioară netă (scizura orizontală).



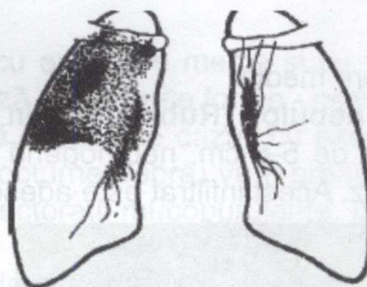


**Fig.7.16.** Imaginea tomografică în tuberculoza pulmonară infiltrativă, lobită: se observă o opacitate de intensitate medie şi mare ce ocupă întreg lobul superior cu structură neomogenă (zone cu tendinţă de excavare) şi limita inferioară netă (scizura orizontală).

- **pneumonie cazeoasă** - cea mai extinsă şi severă formă a tuberculozei infiltrative. Se dezvoltă la persoanele cu imunitatea compromisă, cu multipli factori de risc atât sociali cât şi medico-biologici. Clinic apar manifestări pronunţate ale sindromului de intoxicaţie cât şi al sindromului bronhopulmonar. Examenul fizic are un caracter pronunţat. Se observă un habitus ftizicus - tras la faţă, ochi sclipitori afundaţi în orbite, pometii roşii. În plămâni se aud raluri de calibru diferit. Evoluţia procesului este într-o progresie rapidă, diagnosticul e nefavorabil, adesea finalizându-se cu deces sau cu dezvoltarea şi cronicizarea tuberculozei fibro-cavitare.

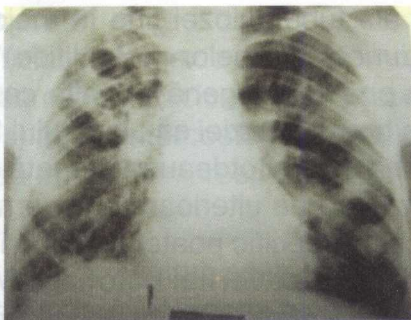
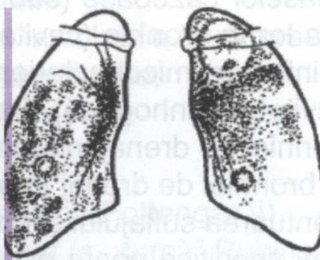



**Fig. 7.17.** Radiografia toracică standard: Pneumonie cazeoasă: se observă focare confluente cu contururi imprecise şi multiple cavităţi de ramolisment în aria pulmonară dreaptă cu diseminare în pulmonul stâng.

**Analiza clasică a sângelui** pentru tuberculoza avansată - anemie, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga, eozinopenie, limfocitopenie, monocitoză, VSH - accelerat.

**Probele tuberculinice** sunt anergice - anergie negativă.

**BAAR** în spută pozitiv.

**Radiologic** - opacitate imensă de intensitate medie neomogenă, cu multiple sectoare de hipertransparență ("faguri de miere") cu leziuni nodulare diseminate în plămânul vecin.

Diagnosticul diferenţial se efectuează în cazul:

- pneumoniilor bacteriene,
- abcesului pulmonar,
- cancerului periferic,
- infiltratele eozinofilice,
- echinococului,
- tumorilor benigne,
- chisturilor,
- cancerului central cu atelectazie.

**Tratamentul** - formele de infiltrate limitate cu BAAR negativ sunt tratate în categoria III DOTS, formele extinse BAAR+ se tratează în categoria I.

## 7.4. TUBERCULOZA PULMONARĂ FIBRO-CAVITARĂ

**Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară reprezintă o formă clinică a tuberculozei secundare, substratul căreia este o cavitate (sau mai multe) cu pereţi duri şi fibroză masivă în ţesutul învecinat, cu diseminare bronhogenă în regiunile inferioare şi deplasare a mediastinului spre plămânul lezat; aspectul clinic se caracterizează printr-o evoluţie cronică manifestată prin schimbul perioadelor de acutizare şi remisiune a procesului.**

Ea se întâlneşte de obicei la maturi şi adolescenţi.

<u>Tuberculoza fibro-cavitară provine din formele incipiente ale tuberculozei:</u>

- Infiltrativă - 50-60%;
- Nodulară - 25%;
- Diseminată - 10-15%.

<u>Cauzele cronicizării cavernei:</u>

1. eşec terapeutic (neregulat, de scurtă durată, cu încălcări de regim),
2. refuzul intervenţiei chirurgicale,
3. utilizarea abuzivă a alcoolului de către persoane,
4. detenţia în care se află persoanele
5. prezenţa unor boli asociate la bolnavi (diabet zaharat, ulcer gastric, boli psihice).

Formarea cavităţii din formele incipiente ale tuberculozei ţine în majoritatea cazurilor de necrotizarea maselor cazeoase (sub acţiunea enzimelor proteolitice) în focarul pneumonic şi detaşarea lor în bronhie (cavitatea pneumoniogenă). În alte cazuri cavitatea se formează în urma infectării micobacteriene a bronşiectaziei sau ulcerului tuberculos al peretelui bronhial (cavitate bronhogenă). Caverna este întotdeauna drenată de una sau două bronhii. Starea bronhiei de drenaj influenţează starea ulterioară a cavernei. În caz de implicare a peretelui bronhiei de drenaj în procesul specific poate avea loc îngustarea lumenului bronşic, accentuarea suflajului şi constituirea „**cavernei balonate**" Alteori obstrucţia bronhiei prin leziuni specifice poate duce la stagnarea şi acumularea secreţiei bronhice în interiorul cavităţii, ducând la umplerea treptată a acesteia - „**caverna umplută**" Dacă după 2 ani de la luarea în evidenţă şi instituirea tratamentului cu tuberculostatice caverna continuă să rămînă activă, baciliferă, atunci procesul se consideră fibro-cavitar.

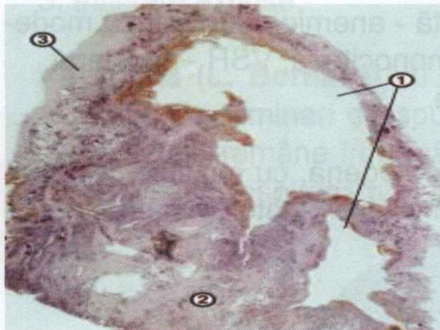



**Fig. 7.18.** Secţiune histotopografică a plămânului în tuberculoza pulmonară fibro-cavitară: 1 - cavităţi; 2 - pneumofibroza; 3 - pleura îngroşată şi sclerozată; coloraţia cu hematoxilin şi eozin.

<u>Structura cavernei:</u>
1. strat intern - cazeos-necrotic;
2. strat mijlociu - granulativ;
3. strat extern - fibros.

<u>Cavernele tuberculoase după dimensiuni:</u>
1. mici până la 2 cm;
2. mijlocii până la 4 cm;
3. mari până la 6 cm;
4. gigante peste 6 cm.

Avansarea procesului tuberculos care se efectuează pe căi bronho- şi limfogene, duce la extinderea lui prin apariţia unor focare bronholobulare cu caracter confluent, la constituirea unor noi caverne şi creşterea în dimensiuni a celor vechi.

**Tabloul clinic:**
Variante clinice de evoluţie a tbc fibro-cavitare:
1. **limitată şi relativ stabilă** când datorită tratamentului se produce o stabilizare a procesului şi acutizarea poate lipsi timp de mai mulţi ani;
2. **evolutivă**, care se caracterizează prin alternarea acutizărilor şi remisiilor cu perioade diferite între ele - scurte şi îndelungate, însă în timpul acutizărilor cu apariţia de noi infiltrate şi caverne. În unele cazuri plămânul se distruge complet, iar alteori, în caz de tratament ineficient,survine o pneumonie cazeoasă;
3. **TB fibro-cavitară complicată** - de multe ori această variantă are o evoluţie progresivă, cu dezvoltarea la bolnavi a insuficienţei cardio-pulmonare, amilodozei,etc.

**În acutizare:**
- astenie marcată,
- inapetenţă,
- pierdere ponderală pronunţată,
- transpiraţii nocturne abundente,
- febră remitentă,
- dureri toracice,
- tuse cu expectoraţii muco-purulente considerabile (100-200 ml în 24 de ore),
- uneori hemoptizii,
- dispnee,
- tahicardie compensatorie,
- cianoză.

**Inspecția generală:**
- „habitus ftizicus"- cașexie cu atrofii musculare,
- deformarea cutiei toracice prin micșorarea în volum a hemitoracelui lezat,
- retracția spațiilor intercostale, supra- subclaviculare,
- micșorarea amplitudinii respiratorii a hemitoracelui.

**La palpație:**
- atrofia mușchilor centurii scapulare (s. Vorobiov-Pottenger II),
- deplasarea traheii în direcția plămânului lezat (s. „furcă" Rubinstein).

**La percuție:**
- submatitate,
- caverne gigante - o sonoritate timpanică.

**La auscultație:**
- la nivelul cavernei pe fundalul respirației tubare sau amforice se aud diferite raluri uscate și umede.

În perioada remisiunii - semnele de intoxicare sunt slabe sau lipsesc; uneori pot fi prezente tuse cu expectorații și dispnee datorită pneumosclerozei, bronșitei nespecifice și bronșiectaziei.

**Tabloul radiologic:**
- îngustarea spațiilor intercostale și a câmpului pulmonar lezat,
- prezența unor caverne deformate, cu dimensiuni mari și pereți groși,
- pe un fondal fibros,
- pe alocuri emfizem pulmonar,
- opacități bronholobulare diseminate în regiunile inferioare,
- deformarea hilului și retracția lui superioară,
- deplasarea mediastinului în direcția plămânului lezat.

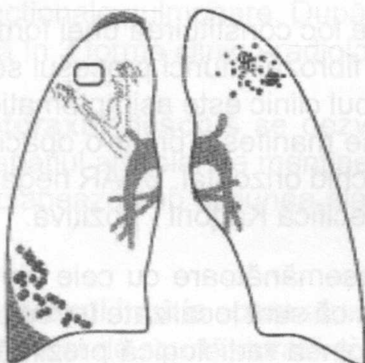
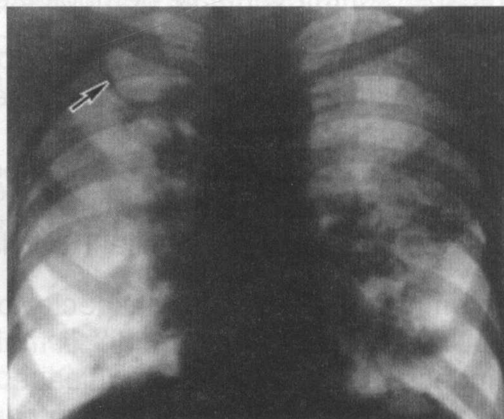



**Fig. 7.19.** Radiografia cutiei toracice standard: Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară: îngustarea câmpului pulmonar drept, mediastinul deplasat spre dreapta, la apexul drept se determină o cavitate gigantă cu pereți groși (este indicată cu săgeată), opacități bronholobulare diseminate în regiunile medii și inferioare ale plămânului stâng.

Testele tuberculinice negative în perioada de acutizare, pozitivă în remisiuni.
Analiza generală a sângelui: creșterea leucocitelor cu devierea formulei leucocitare în stânga, micșorarea limfocitelor și a eozinofilelor, accelerarea VCH, anemie.
Analiza generală a urinei: proteinurie,cilindri granuloși și seroși.
Valorile ventilației pulmonare sunt scăzute.
FBS - afecțiuni tuberculoase - 10-20%, endobronșită nespecifică.
Analiza sputei la BAAR: chimiorezistență.

**Diagnosticul diferențial:**

- abcesul pulmonar,
- cancerul pulmonar,
- pneumosclerozele de etiologii diferite,
- actinomicozele.

**Abcesul pulmonar** - cel mai adesea abcesul apare ca rezultat al pneumoniei, traumei cutiei toracice, afectării coastelor, coloanei vertebrale pe fond de metastaze embolice, în urma amigdalectomiei. Prezența unui abces este determinată de clinica cu debut acut, t°C înaltă neregulată, frisoane şi transpirații, tuse şi expectorații mucopurulente, cu miros fetid. În hemogramă- leucocitoză pronunțată cu devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH mărit. În tuberculoză modificările din hemogramă sunt mai puțin evidente. În analiza sputei la abces întâlnim fire elastice de origine alveolară, cristale de hematoidin, colesterin şi acizi graşi, BAAR nu se depistează. Reacțiile tuberculinice la pacienții cu abces de obicei sunt negative, însă la pacienții cu tuberculoză - pozitive sau hiperergice. Localizarea frecventă a abcesului pulmonar în segmentele bazale a pulmonilor - opacitate cavitară cu conturul exterior şters şi conturul inferior neregulat, imagine hidroaerică, cu nivel de lichid orizontal.

**Cancerul pulmonar excavat** - istoric de mare fumător. Agravarea rapidă a stării generale. La analizele repetate a sputei apariția celulelor atipice, BAAR nu se depistează. Radiologic, imaginea este asemănătoare cu infiltratele tuberculoase excavate, însă dinamica procesului nu se suprapune dinamicii acestora sub tuberculostatice. Caverna canceroasă se caracterizează printr-o umbră largă şi intensă care înconjoară cavitatea, dimensiunile căreia cresc în dinamică, asociată frecvent cu adenopatii hilare şi mediastinale. La bronhoscopie - formațiuni tumorale, stenoza lumenului bronşic, rigiditatea pereților lor. La biopsie - celule tumorale.

**Chistul hidatic evacuat** - cavitate cu perete subțire, care poate conține lichid, lichid şi membrana proligeră, care este retenționată sau membrană într-un spațiu uscat. Simptome clinice ca: urticarie, spute eventuale hemoptoice, tuse cu vomică patognomică etc.

**Echinococ** - după ruperea bulei de echinococ are loc constituirea unei formațiuni care dispare rapid. Dacă însă în jurul ei sunt procese de fibroză, atunci procesul se păstrează un timp mai îndelungat. De obicei, în acest caz, tabloul clinic este asimptomatic sau şters, cu tuse nepronunțată, uneori cu spută. Radiologic se manifestă printr-o opacitate inelară cu perete foarte subțire, uneori e prezent nivelul de lichid orizontal. BAAR negativ în spută. În hemogramă se depistează eozinofilie. Reacția specifică Kațțoni - pozitivă.

**Cavernele micotice** - realizează aspecte total asemănătoare cu cele ale cavernelor tuberculoase. Diagnosticul este foarte dificil, mai ales că sunt localizate în regiunile în care se dezvoltă îndeosebi cavernele tuberculoase. Imaginea radiologică prezintă o cavernă cu caractere fibroase, cu prelungiri lineare spre parenchimul pulmonar sănătos; lipsa altor leziuni tuberculoase în 1/3 superioare ale câmpurilor pulmonare poate orienta diagnosticul spre un proces netuberculos. Clinic, simptomatologia poate fi frustă, dar pot exista şi simptome care alarmează bolnavul, în special sputele hemoptoice, chiar hemoptizii, uneori tusea chinuitoare. Investigațiile de laborator: baciloscopie negativă, decelarea de micelii patogene în spută şi reacții imunologice pozitive la micoză orientează clinicianul spre diagnostic. Tratamentul de probă este singurul care stabileşte diagnosticul.

# 8. COMPLICAȚIILE TUBERCULOZEI PULMONARE ȘI URGENȚA MEDICALĂ

**Reversibile:**
- Hemoragie pulmonară,
- Pneumotorax spontan,
- Pleurezie,
- Empiem,
- Tuberculoza bronşică, a laringelui, a intestinului.

**Ireversibile:**
- Fibroza pulmonară,
- Bronşiectazii,
- Cord pulmonar cronic,
- Amiloidoza organelor interne.

## 8.1.PNEUMOTORAXUL SPONTAN

**Pneumotoraxul** este definit prin prezența aerului în spațiul pleural în rezultatul dereglării integrității pleurei viscerale. El poate fi spontan, atunci când poate apărea în absența unui traumatism toracic în antecedente, sau traumatic atunci când un asemenea eveniment a avut loc în trecut. Pneumotoraxul primar apare pe fond de plămân intact, iar cel secundar-pe fond de schimbări patologice ale plămânului. Pneumotoraxul primar se dezvoltă în rezultatul ruperii bulelor emfizematoase, localizate subpleural la apex. Pneumotoraxul spontan primar apare aproape exclusiv la fumători, ceea ce sugerează că există într-adevăr o suferință pulmonară subclinică. Pneumotoraxul secundar se asociază cu bolile pulmonare difuze (tuberculoza, silicotuberculoza, sarcoidoza etc). Pneumotoraxul este mai periculos la indivizii cu afecțiuni pulmonare preexistente decât la indivizii normali, din cauza lipsei rezervei funcționale pulmonare. După mecanismul de funcționare pneumotoraxul spontan se divizează în 3 forme clinico-radiologice: deschis, închis şi cu supapă (hipertensiv).

**Pneumotoraxul deschis** se dezvoltă în cazul în care comunicarea dintre cavitatea pleurală şi spațiul alveolar se menține la expir şi inspir prin defectul pleurei viscerale- pulmonul se colabează sub acțiunea elasticității proprii, organele mediastinului nu se deplasează.

**Pneumotoraxul închis** apare atunci când comunicarea dintre cavitatea pleurală şi spațiul alveolar a fost de scurtă durată şi s-a oprit spontan.

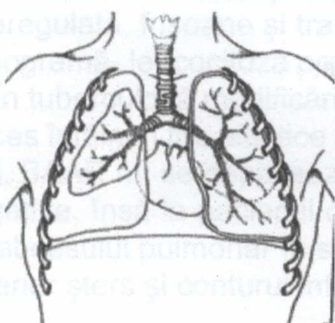
Dacă defectul pleurei viscerale este deschis la inspir şi se închide la expir se formează **pneumotoraxul spontan cu supapă (hipertensiv)**. În acest caz după fiecare act de respirație creşte volumul bulei de aer în spațiul pleural. Tensiunea intrapleurală este în creştere, prevalând cea atmosferică, care devine pozitivă. Presiunea ridicată deplasează mediastinul în partea intactă.

**Pneumotoraxul spontan** cu supapă, ca şi celelalte tipuri de pneumotorax se dezvoltă pe fondul unei stări satisfăcătoare a pacientului. Cel mai adesea Pneumotoraxul survine brusc, prin junghi toracic unilateral, iradiat spre umăr, care se intensifică în timpul respirației, vorbirii, efortului fizic însoțit de tuse seacă, dispnee de tip expirator, tahicardie, anxietate, fatigabilitate, tanatofobie şi cianoză.

La inspecție se observă asimetria cutiei toracice, îndeosebi în actul de respirație. Pe partea afectată vibrația vocală este diminuată. La auscultație respirația veziculară este

diminuată sau absentă. Sunetul percutor este cutie sau timpanic. Se determină semnul Karpilovskii - deplasarea limitelor matităţii cardiace spre parte sănătoasă. Pulsul este frecvent, tensiunea arterială micşorată. Progresarea acestor simptome denotă prezenţa pneumotoraxului cu supapă, care devine hipertensiv. Diagnosticul ester confirmat de radiografia toracică, pentru veridicitate efectuată în dinamică.

**La examenul radiologic în ansamblu:** hemitoracele afectat devine mai transparent, colabarea plămânului, deplasarea controlaterală a mediastinului, expansiunea cutiei toracice.



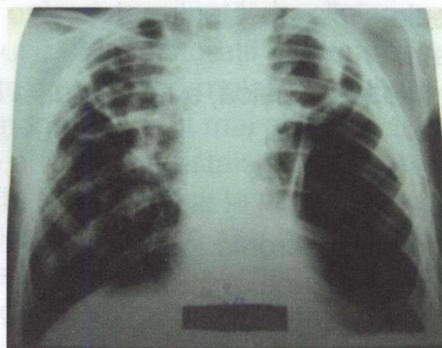


**Fig. 8.1.** Radiografia cutiei toracice standard: Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară complicată cu pneumotorax spontan pe stânga: se observă hipertransparenţa ariei pulmonului stâng şi conturul mai clar al arcurilor costale.

**Complicaţiile** care pot apărea sunt: insuficienţa respiratorie acută însoţită sau nu de insuficienţa circulatorie, întârzierea reexpansiunii, asocierea altor revărsate pleurale (aseptice, purulente sau sangvinolente) şi recurenţa pneumotoraxului.

**Tratamentul**: Tratamentul îşi propune să combată durerea şi dispneea (prin decomprimarea plămânului şi tratamentul cu antalgice, antitusive şi oxigen), să determine reexpansiunea plămânului şi să prevină recidivele (prin eliminarea cauzei sau/şi simfizarea pleurei - adică se creează o adeziune a pleurei care va împiedica o viitoare acumulare de aer în cavitatea pleurală). În caz de pneumotorax spontan hipertensiv este importantă micşorarea presiunii intrapleurale. În acest scop se efectuează puncţia pleurală cu eliminarea a 500-600 ml de aer. Puncţia se efectuează în spaţiul intercostal II pe linia medioclaviculară. Uneori se introduce imediat după puncţie un microdrenaj după Selidinger. Drenarea activă după Bylau se efectuează timp de 2-3 zile. Aproape la toţi pacienţii cu pneumotorax spontan secundar trebuie practicată toracostomia, cu instilarea unui agent sclerozant, ca doxiciclina sau talcul. Pacienţii cu pneumotorax spontan, primar sau secundar, la care persistă o fistulă sau la care nu a avut loc reexpansiunea plămânului după 5 zile de la practicarea toracostomiei, sunt candidaţi la toracoscopie cu rezecţie şi abraziune pleurală. Tratament chirurgical: toracotomia cu suturarea defectului pleurei visceralebulectomie, decorticarea pulmonului, pleurectomie parietală, rezecţia părţii afectate a pulmonului.

Pentru profilaxia recidivelor se utilizează pleurodezia chimică cu tetraciclină în doza 20mg/kg intrapleural.

## 8.2. HEMORAGIA PULMONARĂ

Una din complicaţiile severe ale tuberculozei este hemoragia pulmonară. Hemoptizia este definită ca prezenţa striurilor de sânge în spută. Hemoragia pulmonară reprezintă eliminarea unei cantităţi considerabile de sânge roşu spumos la fiecare expiraţie. Există două mecanisme - "per diapedisin" (dereglarea permeabilităţii vaselor) şi "et per rexin" (ruptură a vaselor). Diagnosticul hemoragiei pulmonare se bazează pe anamneza ma-

ladiei (tuberculoză, vechimea bolii, hemoptizii în trecut), tabloul radiologic al procesului pulmonar (distrucție, pneumofibroză masivă, etc.), rezultatul bronhoscopiei cu depistarea sursei de hemoragie.

Factorii care contribuie la apariția hemoptiziei şi hemoragiei pulmonare sunt: frigul, oscilațiile mari ale presiunii atmosferice şi ale temperaturii aerului, schimbarea bruscă a timpului, supraîncălzirea corpului, administrarea anticoagulantelor, abuzul de alcool. Intoxicația de lungă durată în cazul maladiilor pulmonare, antibioticoterapia masivă, chimioterapia, insuficiența respiratorie şi dereglarea circulației sangvine se reflectă în starea funcțională a organismului şi organelor. Funcțiile ficatului şi ale pulmonilor suferă în mod special, iar ca urmare se dereglează sinteza şi reglarea factorilor sistemului de coagulare a sângelui.

**Tabloul clinic:** Hemoptizia şi hemoragia pulmonară pot surveni o singură dată sau pot fi recidivante. În practica clinică este aplicată caracteristica hemoragiilor pulmonare în dependență de cantitatea sângelui eliminat: mici - până la 100 ml, medii - până la 500 ml şi masive (profuze) - mai mult de 500 ml. Hemoptizia poate apărea pe neaşteptate, dar de obicei este precedată de prodroame: senzație de căldură retrosternală, gust uşor metalic, sărat, hemă respiratorie însoțită de stare de teamă, gâdilitură laringiană care precede imediat tusea. Eliminarea sângelui este bruscă. Bolnavul prezintă o criză de tuse în cursul căreia elimină sânge curat, roşu-viu, aerat, spumos, cantitatea variind între 100 si 300 ml. Semnele generale constau în paloare, transpirație, dispnee, tahicardie. Eliminarea sângelui se poate repeta peste câteva ore sau în zilele următoare, când apar în spută şi cheaguri de sânge, care pot fi negricioase. De obicei, după câteva ore bolnavul nu mai prezintă decât spute hemoptoice, care persistă 2-3 zile. Pot apărea însă şi hemoptizii masive, fulgerătoare (tuberculoza pulmonară, dilatație bronşică etc), când, de obicei, bolnavul elimină o mare cantitate de sânge şi moare prin asfixie în lipsa prodroamelor. Hemoragiile pulmonare masive pot fi letale, cauzate de asfixia mecanică, şoc hemoragic, stop cardiac.

La auscultații se determină raluri crepinante şi buloase mici în segmentele bazale ale pulmonului pe partea afectată; pot apărea atelectazie segmentară şi pneumonie prin aspirație. La început apare febra, apoi peste 2-3 zile pneumonia prin aspirație pe partea afectată. Pneumonia are o tendință spre rezorbție (regresii) lentă. Atelectazia apare timp de 24-48 ore după hemoragie în caz de obturare a bronhiilor mici cu cheaguri de sânge. Anemia secundară apare în puține cazuri.

**Diagnosticul diferențial:** Examenul fizic şi anamneza trebuie să confirme că sursa sângerării este localizată în tractusul respirator şi nu în tractusul gastrointestinal sau rinofaringe. Când sângele provine de la nivelul rinofaringelui, eliminarea poartă denumirea de *epistaxis*; când acesta provine de la nivelul gingiilor - *degingivoragie*; de la nivelul stomacului - de *hematemeză*. Aceste cauze trebuie eliminate, deoarece, cu excepția epistaxisului, când sângele se elimină de obicei prin nas, în celelalte cazuri, sângele este eliminat pe gură. Hematemeza are unele caractere particulare: apare în timpul unui efort de vărsătură; sângele este în general mai abundent, neaerat, mai închis la culoare, amestecat cu cheaguri de sânge şi uneori, cu alimente; începe şi se termină de obicei brusc; în următoarele ore bolnavul are deseori dureri, iar a doua zi melenă (scaun negru, moale si lucios). În unele cazuri diagnosticul este dificil:cum ar fi de exemplu în cazul unei tuse reflexe care însoțeşte hematemeza, al unei tuse emetizante însoțite de hemoptizie şi al înghițirii sângelui în cursul unei hemoptizii. Hemoragia de origine bucală (stomatoragia, gingivoragia) sau rinofaringiana (epistaxis) poate fi luată în discuție în cazul sputei hemoptoice. În aceste cazuri, sputa este striată cu sânge sau constituită din sânge neaerat, amestecat în mucus. Se elimină în cantități mici, de obicei dimineața la trezire şi fără eforturi de tuse.

**Tratament:** repaus absolut la pat, în poziție semi-şezândă, dacă este posibil pe partea leziunii; repaus vocal absolut. În primele ore sau zile - alimentație formată exclusiv din lichide reci; pungă cu gheață pe hemitoracele presupus bolnav sau pe stern. Urmează a fi aplicate garouri pe porțiunile proximale ale membrelor pe o durată de 30-40 minute (în acelaşi timp vor fi palpate pulsul pe arteria radială şi tibială). Ca medicație: clorura de calciu (10 - 30 ml soluție 10%, i.v. lent), vitamina C - 500 mg i.m. sau i.v.; Venostat, vit. K,

Dicynone, Adrenostazin, Clauden, Coagulen sau Manetol (1-4 fiole/zi). În caz de hemoragii mai severe, cu stare de şoc-mici transfuzii repetate de sânge proaspăt (50 - 100 ml), trombină în aerosoli, Glanduitrin (1 fiolă, i.m. sau i.v. la 4 ore), Novocaină 1% (10 ml., i.v. foarte lent, după testarea sensibilităţii cu 1 mls.c).

Se indică inhibitorii fibrinogenolizei: Acid aminocapronic 5% - 100 ml intravenos în perfuzii sau Contrycal (Gordox) 10 000-20 000 ED în 100 ml 0,85% soluţie natriu chlorid. Peste 1-2 ore după introducerea intravenoasă a inhibitorilor fibrinogenolizei se indică Acid aminocapronic câte 5 ml 4-6 ori timp de 24 ore (cu interval de 4-6 ore). În primele 24 ore se indică în total 20-30 ml Acid aminocapronic.

Pentru micşorarea tensiunii în vasele circuitului sanguin mic este raţională introducerea preparatelor ganglioplegice care blochează transmiterea impulsului nervos în sinapsa ganglionilor vegetativi, ce este utilizată în tratamentul maladiilor însoţite de spasmele vaselor sau organelor interne: Gangleron 1,5% - 1-2 ml subcutanat, Pentamin 5% - 1-2 ml subcutanat, Benzohexonii 0,1 ml per os 3-6 ore pe zi timp de 2-3 zile.

În scopul micşorării permeabilităţii vaselor sanguine şi desensibilizării se recomandă: Clorură de calciu 10% - 10 ml intravenos, dimedrol sau diprazin subcutanat sau per os şi Acid ascorbinic 5% - 3-5 ml intramuscular sau 0,1 ml per os 3-5 ori timp de 24 ore. La tratament se poate adăuga Adroxon 0,025% - 1 ml subcutanat 1-4 ori pe zi. Acţiunea principală a acestui preparat constă în spasmarea vaselor mici fiind utilizat în stoparea hemoragiilor parenchimatoase şi capilare.

Dacă localizarea hemoragiei pulmonare este cunoscută se aplică pneumotoraxul sau pneumoperitoneumul artificial. În cazul tratamentului definitiv, după ce s-a realizat stabilizarea pacientului, intervenţiile diagnostice şi terapeutice trebuie realizate cu promptitidine. Tratamentul definitiv cuprinde bronhoscopia cu fibre optice de urgenţă care poate localiza zona de origine şi identifica cauza sângerării. Dacă sângerarea nu poate fi localizată datorită faptului că rata de sângerare nu permite vizualizarea adecvată a căilor aeriene, sunt indicate bronhoscopia rigidă de urgenţă sau arteriografia şi embolizarea. Intervenţia chirurgicală de urgenţă se referă la pacienţii cu sângerare unilaterală, atunci când nu este posibilă embolizarea, când sângerarea continuă în pofida embolizării sau când este asociată cu o tulburare persistentă, hemodinamică şi respiratorie.

# 9. TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

## 9.1. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Pleurezia tuberculoasă este o complicație a tuberculozei primare, cât şi a celei secundare. Este o formă a tuberculozei extrapulmonare. În structura formelor clinice ale tuberculozei frecvența pleureziei este de 10-12%. Se întâlneşte mai des la copiii cu vârsta de peste 6-7 ani, adolescenți şi adulți tineri. Pleureziile tuberculoase la vârsta de până la 40 ani ocupă aproximativ 70% din toate pleureziile.

În patogenia pleureziei infecția endogenă este prioritară şi se situează în ganglionii limfatici intratoracici sau în parenchimul pulmonar. Rolul declanşator în îmbolnăvire îl are scăderea imunității celulare, hipersensibilizarea pleurei în urma unor infecții asociate, a traumei etc. În perioada infecției primare, în urma reacției de hipersensibilizare de tip întârziat se dezvoltă mai frecvent pleureziile alergice (paraspecifice) fără substrat specific în foițele pleurale; în tuberculoza diseminată sau secundară de tip nodular şi infiltrativă se poate dezvolta tuberculoza pleurei. Căile de pătrundere a infecției în aceste cazuri sunt hematogene, limfogene şi per continutatem (perifocale) cu substrat morfologic specific local.

Tabloul clinic depinde de forma pleureziei care poate fi fibrinoasă şi exudativă. În pleurezia fibrinoasă tabloul clinic este sărac, cu puține semne de intoxicație, cu dureri locale la inspir. La auscultație se pot auzi frecături pleurale. Radiologic sunt posibile depuneri pleurale.

Tabloul clinic al pleureziei exudative este pronunțat. În pleureziile alergice debutul este acut, în pleurezia tuberculoasă propriu zisă,după o perioadă latentă cu sindrom de intoxicație se instalează o febră până la 38-39°C, dureri în cutia toracică la începutul acumulării exudatului, dispnee care se agravează în dinamică. Datele obiective locale nu se deosebesc de alte pleurezii exudative: rămânerea în urmă în actul de respirație al părții afectate, freamătul vocal nu se transmite, la percuție se atestă o matitate cu prezența liniei Damuaso, a triunghiurilor Groco-Raufus şi Garleande. La începutul acumulării lichidului şi în perioada de resorbție se ascultă frotațiile pleurale. În perioada de acumulare masivă a lichidului respirația lipseşte.

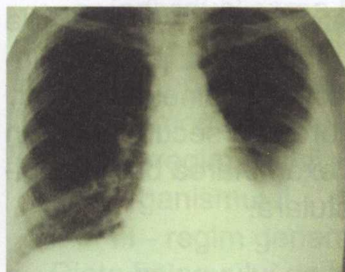


**Fig. 9.1.** Radiograma standard: Revărsat pleural tuberculos pe stânga.

Puncția pleurală scoate în evidență un exudat de caracter seros, mai rar hemoragic şi purulent (în caz de empiem pleural). Exudatul este serocitrin, cu o densitate de 1015-1025, cantitatea de proteine 3-6g/l, în 90-95 % de cazuri predomină limfocitele, iar glucoza este scăzută. Reacția Rivalt este pozitivă. BAAR în lichidul pleural se apreciază în 2-3% cazuri, preponderent prin cultură.

Pentru pleurezia tuberculoasă sunt caracteristice: vârsta tânără, contact cu bolnavi de tuberculoză sau care suportă la moment o formă de tuberculoză pulmonară sau extrarespiratorie, debutul lent al bolii, predominarea limfocitelor în lichidului pleural, prezența BAAR în lichid, caracterul specific al modificărilor morfologice la biopsie (granulomul tuberculos). Lichidul se reabsorbe lent, formând depuneri pleurale mari, cu tendință spre închistare. În diagnosticul diferențial un rol important îl are biopsia pleurei prin toracoscopie.

**Tratamentul specific** al pleureziei tuberculoase se efectuează conform categoriei DOTS şi celei patogenetice (puncții pleurale curative, preparate antiinflamatorii, de desensibilizare, proceduri de reabilitare). Dacă bolnavul abandonează tratamentul se pot dezvolta forme grave de tuberculoză (miliară, pneumonia cazeoasă) sau are loc generalizarea procesului în alte organe.

**Diagnosticul diferenţial al pleureziei tuberculoase se efectuează cu:**
1. pleurezia parapneumonică;
2. pleurezie neoplastică;
3. boli colagenoase, transudatele în insuficienţa cardiacă;
4. ciroza ficatului;
5. sindromul nefrotic.

**Pleurezia parapneumonică** are un debut mai acut, fiind caracteristică tusea cu expectoraţii. Lichidul pleural este exudat cu neutrofiloză, fiind reabsorbit sub influenţa tratamentului nespecific fără a lăsa în urmă depuneri pleurale pronunţate. Contactul cu bolnavii de tuberculoză lipseşte.

**Pleurezia neoplastică** se dezvoltă mai frecvent după 40 ani. În afară de clinica pleureziei mai este prezentă şi clinica localizării primare a cancerului (mamar, pulmonar etc.). Lichidul pleural este adeseori hemoragic, conţine celule atipice, se acumulează foarte rapid după evacuare (fenomen de nesaturare). La examinare se depistează forma de bază a cancerului.

**În bolile sistemului conjunctiv (colagenoze)** lichidul pleural este situat bilateral, în cantităţi mici. Este prezentă clinica maladiei de bază, se apreciază celulele lupoice.

Lichidul acumulat în cavitatea pleurală **în insuficienţa cardiacă** se manifestă prin lipsa sindromului de intoxicaţie (febra, modificări în analiza sângelui), are anamneza bolnavului cardiac şi semne clinice de decompensare cardiacă.

Hidrotoraxul în **ciroza ficatului, sindromul nefrotic** este transudat, care însoţeşte clinica acestor boli.

## 9.2. TUBERCULOZA BRONHIILOR

Tuberculoza bronhiilor este o complicaţie a tuberculozei primare şi secundare. Tuberculoza bronhiilor izolată se întâlneşte foarte rar.

În cadrul tuberculozei primare, în patogenia tuberculozei bronhiilor infecţia pătrunde în bronhii pe cale limfogenă şi prin contact (per continuitatem) din ganglionii limfatici intratoracici peribronhiali sau prin microperforaţii cu pătrunderea maselor cazeoase în lumenul bronhiei. În tuberculoza secundară (infiltrativă, fibro-cavitară) sunt afectate mai frecvent bronhiile de dren, iar infecţia din caverne se răspândeşte intracanalicular. În acest caz procesul începe de la endobronşită. Calea hematogenă de răspândire a infecţiei se întâlneşte mai rar.

Tabloul clinic reflectă manifestările formei clinice de bază (primare sau secundare). Un semn clinic caracteristic pentru afectarea bronhiilor este tusea. La examinarea bronhologică se evidenţiază 3 forme clinice: 1. infiltrativă, 2. ulceroasă, 3. fistulară.

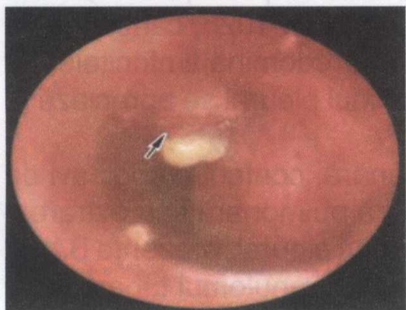


**Fig. 9.2.** Tabloul bronhoscopic: Tuberculoză în bronhia dreaptă principală care s-a dezvoltat în rezultatul pătrunderii maselor cazeoase din ganglionii limfatici intratoracici afectaţi (săgeata indică fistula).

Spre deosebire de bronşitele nespecifice, cele tuberculoase sunt segmentare, iar cele nespecifice difuze. Deseori procesele specifice se ascund de procesele nespecifice, de acea după un tratament antiinflamator general şi local va fi repetată bronhoscopia, care stabileşte o formă a tuberculozei bronhiilor.

Forma fistulară a tuberculozei bronhiilor este o complicaţie severă a tuberculozei ganglionilor limfatici intratoracici (pseudotumorală). În majoritatea cazurilor tuberculoza bronhiilor se complică cu stenoză, care contribuie la formarea atelectaziei segmentare sau lobare. Majoritatea cazurilor de tuberculoza a bronhiilor sunt bacilifere.

Tratamentul se efectuează conform categoriilor DOTS şi local prin bronhoscopii curative şi inhalaţii a preparatelor antituberculoase.

# 10. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

Vindecarea spontană a tuberculozei nu depăşeşte 20%. Până la apariţia chimioterapiei pentru tratamentul tuberculozei erau utilizaţi diferiţi factori naturali pentru ridicarea rezistenţei organismului faţă de micobacterii. Astfel, în Germania (a. 1856) a fost fondat primul sanatoriu cu aplicarea curei igieno-dietetice bazate pe o triadă de factori naturali: repaos la pat, alimentaţie consistentă, aeraţie permanentă. Astfel de sanatorii au fost fondate şi în alte ţări (pe litoralele mărilor, în munţi). În anul 1892, în Italia, savantul Forlanini a introdus în tratamentul bolnavilor de tuberculoză colapsoterapia (pneumotoraxul şi pneumoperitoneumul artificial). Mecanismul acţiunii colapsoterapiei este următoarea: colabarea plămânului cu limitarea lui în actul de respiraţie (repaosul organului afectat); limfo şi hemostaza cu micşorarea răspândirii infecţiei; acţiunea reflectorie asupra baro- şi hemoreceptorilor. Colapsoterapia a contribuit la vindecarea unui număr mare de bolnavi în perioada antimedicamentoasă. Cu apariţia formelor rezistente de tuberculoză această metodă trebuie reintrodusă în tratament. Chimioterapia care a început sa fie aplicată în a.1943 cu descoperirea streptomicinei de către S.Waksman, a fost dezvoltată cu introducerea în anii 50 a v.XX a izoniazidei şi PAS, apoi rifampicinei, etc.

Scopurile tratamentului:
- vindecarea cazului,
- reducerea riscului de recidive,
- prevenirea deceselor,
- prevenirea complicaţiilor,
- stoparea transmiterii bolii.

Principiile care se impun pentru creşterea eficienţei terapiei şi prevenirea instalării chimiorezistenţei:
- terapie standardizată,
- etapizată (regimuri bifazice): faza de atac (iniţială sau intensivă) şi faza de continuare,
- asocierea medicamentelor tuberculostatice,
- regularitatea şi continuitatea administrării,
- individualizarea terapiei.

**Regimul bolnavului de tuberculoză:**
- I - regim de pat (pentru formele grave de tuberculoză şi complicaţii - hemoragie pulmonară, pneumotorax spontan).
- II - regim limitat - pentru formele evolutive de tuberculoză cu stări satisfăcătoare ale organismului.
- III - regim general - pentru perioade de stabilizare a procesului.

Dieta bolnavului de tuberculoză - masa N 11 (regim dietetic consistent) - diversă, bogată în proteine şi vitamine.

## 10.1. PREPARATELE ANTITUBERCULOASE

Clasificarea preparatelor antituberculoase
- o Preparatele antituberculoase de linia I:
- o perorale (H, R, Z, E)
- o injectabile (S)
- o Preparatele antituberculoase de linia II:
- o injectabile (Km, Cm, Am)
- o fluorochinolone (Cfx, Ofx, Lfx, Mfx, Gfx)
- o altele (Eto, Pto, Cs, PAS, Th)
- o Preparatele antituberculoase de linia III: Amx/Clv, Cfz, Clr

Medicamentele de primă linie au următoarele proprietăți importante:
- majoritatea lor au acțiune bactericidă,
- capacitatea de sterilizare,
- capacitatea de a preveni instalarea rezistenței.

Izoniazida şi rifampicina sunt active pentru toate populațiile de *M.tuberculosis* sensibile şi au cea mai puternică capacitate bactericidă.

Pirazinamida este activă doar în mediul acid.

Streptomicina acționează asupra *M.tuberculosis* în faza de multiplicare rapidă. Etambutolul se utilizează în asociere cu alte medicamente antituberculoase pentru prevenirea tulpinilor rezistente.

Conform „Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva, 2006" preparatele utilizate în tratamentul TB se clasifică în următoarele grupe:

**Tabelul 10.1**

**Clasificarea alternativă a preparatelor antituberculoase**

| Grupa | Descrierea | Preparate | Abrevieri |
|---|---|---|---|
| 1 | Preparate antituberculoase de linia I administrate per os | Izoniazida<br>Rifampicina<br>Etambutol<br>Pirazinamida | H<br>R<br>E<br>Z |
| 2 | Preparate antituberculoase injectabile | Streptomicina<br>Kanamicina<br>Amikacina<br>Capreomicina<br>Vomicina | S<br>Km<br>Am<br>Cm<br>Vm |
| 3 | Fluorochinolone | Ciprofloxacină<br>Ofloxacină<br>Levofloxacină<br>Moxifloxacină<br>Gatifloxacină | Cfx<br>Ofx<br>Lfx<br>Mfx<br>Gfx |
| 4 | Preparate antituberculoase de linia II administrate per os | Ethionamida<br>Prothionamidă<br>Cicloserina<br>Terizolidon<br>PAS<br>Tiacetazona | Eto<br>Pto<br>Cs<br>Trd<br>PAS<br>Th |
| 5 | Preparate cu eficacitate antituberculoasă necunoscută (utilizarea lor nu este recomandată de OMS) | Clofazimină<br>Amoxicilina-clavulanat<br>Claritromicină<br>Linezolid | Cfz<br>Amx/Clv<br>Clr<br>Lzd |

H şi R reprezintă medicamentele majore prezentate în toate regimurile moderne de chimioterapie antituberculoasă, iar Z,E şi S sunt medicamente de asociere (parteneri) destinate intensificării acțiunii primelor şi prevenirii rezistenței secundare.

- ***Izoniazida - H*** (hidrazida acidului izonicotinic) are o acțiune bactericidă asupra germenilor extracelulari aflați în curs de replicare şi o acțiune foarte mică asupra celor dormanți (intracelulari).

H inhibă sinteza acidului micolic din peretele microbian, interferează sinteze ADN, micşorează posibilitatea de mutație a microbilor şi formarea rezistenței.

Difuzează uşor în țesuturile şi fluidele organismului (exudate ale seroaselor, LCR, leziuni necrotic - cazeoase). Se administrează oral în pastile 5 mg/kg zilnic şi 10 mg/kg - de 3 ori pe săptămînă (intermitent), în soluție 10% - i/muscular, intravenos.

Efecte adverse: toxice, alergice şi mixte.

Toxice: hepatotoxic, neurologic (nevrită periferică cu parastezii ale extremităţilor inferioare), spasmarea vaselor coronariene ( dureri în regiunea cordului), tahicardie, spasmarea vaselor craniene (chefalee), artralgii, ginecomastie. Contribuie la hipovitaminoza B(6), de aceea se indică profilactic 10 mg/zi piridoxină. Reacţii alergice - erupţii cutanate.

- ***Rifampicina (R)*** - antibiotic de spectru larg asupra bacteriilor GRAM - negative. Are acţiune bactericidă extra şi intracelulară.

  Blochează sinteza proteică. Formează un complex stabil cu AD ARN surmenând transcripţia mesajului genetic. Difuzează bine în toate lichidele şi ţesuturile organismului inclusiv LCR. R este metabolizată enzimatic în ficat. Eliminarea biliar - fecală este masivă sub formă de metaboliţi. Metabolitul este parţial reabsorbit din intestin (ciclu entero-hepatic). Doza zilnică şi intermitentă este de 10 mg/kg. Fenomenele toxice sunt - hepatita, bloc hepato-renal, anemia hemolitică.
- ***Pirazinamida (Z)*** - este un chimiopreparat cu acţiune bactericidă. Acţionează preponderent intracelular în mediul acid al fagolisomilor PH < 5,0), pătrunde bine în masele cazeoase în părţile periferice ale inflamaţiei specifice. Se administrează oral în doze 25 mg/kg zilnic şi 35 mg/kg intermitent. Fenomenele adverse - hepatita, artralgii, guta.
- ***Etambutolul (E)*** - chimiopreparat cu efect bacteriostatic. Eficacitatea terapeutică este mai joasă ca la celelalte preparate, însă în combinaţie cu ele scade posibilitatea dezvoltării rezistenţei. Doza zilnică este de 15 mg/kg, iar intermitentă -30 mg/kg. Toxicitatea sa oculară (nevrite retrobulbare manifestate prin acuitate vizuală scăzută, scotoame centrale, discromatopsie şi îngustarea câmpurilor vizuale periferice) este reversibilă la întreruperea tratamentului.
- ***Streptomicina (S)*** - aminoglucozid cu acţiune bacteriostatică. Acţionează exclusiv extracelular, nu traversează membranele biologice. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei proteice. Doza zilnică şi intermitentă este de 15 mg/kg. Reacţiile adverse toxice sunt: afectarea nervului vestibular (cefalee, greaţă, vomă, ameţeli, tulburari de echilibru) urmate de zgomot în urechi, surditate, polineurezii, nefrotoxicitate. Reacţii alergice ( erupţii cutanate, laringospasm sau chiar şoc anafilactic).

**Tabelul 10.2**

## Dozele terapeutice ale medicamentelor antituberculoase:

| Principalele medicamente antituberculoase | Mecanismul de acţiune | Forma medicamentoasă | | Dozele recomandate, mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Tip | Doza | Administrare zilnică | Administrare intermitentă (3/7) |
| Izoniazida (H) | Bactericid | Comprimate | 100mg, 300mg; | 5 mg/kg (300mg/zi) | 10 mg/kg (600mg/zi) |
| Rifampicina (R) | Bactericid | Comprimate sau capsule | 150mg, 300mg; | 10 mg/kg (600mg/zi) | 10 mg/kg (600mg/zi) |
| Pirazinamida (Z) | Bactericid | Comprimate | 500mg | 25 mg/kg (1,5g/zi) | 35 mg/kg (2,0g) |
| Streptomicina (S) | Bactericid | Pulbere p.injecţii, în flacoane | 1g | 15 mg/kg (1,0g)* | 15 mg/kg (1,0g)* |
| Etambutol (E) | Bacteriostatic | Comprimate | 100mg, 400mg; | 15 mg/kg (1,2g)* | 30 mg/kg (1,6mg)* |

**Notă: * - doza se reduce la 75% la bătrâni şi la bolnavii renali.**

- Doza depinde de masa corporală a pacientului;
- Pirazinamida şi Streptomicina sunt contraindicate gravidelor;
- Etambutolul (E) nu se recomandă copiilor mici, la care este dificil examenul acuităţii vizuale. Totuşi E trebuie indicat copiilor în cazurile,când *M.tuberculosis* este sensibilă la E, dar rezistentă la alte preparate.

**Preparatele din grupa II (B), de rezervă.**

Sunt indicate în caz de rezistenţă a micobacteriilor faţă de preparatele din grupa I sau în caz de intoleranţă. Fenomenele adverse sunt mai pronunţate decît la preparatele din grupa I.

**Aminoglicoside şi polipeptide:** Streptomicina, Kanamicina, Amikacina, Viomicina, Capreomicina. Au efect bactericid, inhibă sinteza proteinelor prin disfuncţii la nivel ribozomal. Reacţii adverse: nefrotoxicitate, tulburări vestibulare şi/auditive, toxicitate fetală.

**Tioamide**: Ethionamida, Prothionamida. Au efect bactericid. Reacţii adverse preponderent digestive.

**Fluorochinolone:** Ofloxacină, Ciprofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină, Gatifloxacină, Sparfloxacină. Au efect bactericid, inhibă ADN-giraza bacteriană. Reacţii adverse preponderent digestive.

**Cicloserina** - antibiotic cu spectru larg, are efect bacteriostatic, inferferă cu sinteza proteoglicanilor din peretele celular. Reacţii adverse: toxicitate SNC, hepatită.

**Acidul para-aminosalicilic (PAS)** - bacteriostatic, inhibă creşterea prin metaboliţi esenţiali analogi („antagonism competitiv"). Reacţii adverse: disfuncţie hepatică, disconfort digestiv.

**Clofazimina** - bacteriostatic, inhibă transcripţia ADN micobacterian. Reacţii adverse preponderent din partea sistemului digestiv.

**Claritromicina** - bactericid, derivat semisintetic al eritromicinei. Reacţii adverse preponderent din partea sistemului digestiv.

**Tiacetazona** - bactericid slab, inhibă sinteza acidului micolic din peretele bacterian. Reacţii adverse severe la infectaţi HIV.

**Preparatele combinate:**

Preparatele antituberculoase pot fi administrate bolnavului atât separat, cât şi în formă combinată, prescriind doza fixată a fiecărui component. În prezent se utilizează pe larg combinaţii cu 2 şi 3 componente. Sunt elaborate forme cu 4 componente şi forme combinate pediatrice cu mai multe componente.

Avantajele combinaţiilor în doza fixă cu administrare separată:

- Evită monoterapia;
- Permit evitarea erorilor de dozaj;
- Ameliorează complianţa;
- Permit evitarea posibilităţilor de utilizare a Rifampicinei în tratamentul altor boli;
- Prezintă eficienţă.

**Interacţiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase:**

Rareori diferite medicamente asociate terapiei cu tuberculostatice modifică concentraţia medicaţiei antiTB.

Tuberculostaticele influenţază mai frecvent concentraţia serică a altor medicamente:

**Izoniazida**

- scade efectele piridoxinei (carenţa vitaminei B6);
- creşte concentraţia serică a fenitoinei, carbamazepinei, anticoagulantelor, benzodiazepinelor;
- creşte activitatea toxică a acetaminofenului, teofilinei;
- poate provoca hepatita în abuzul de alcool.

**Rifampicina**

- scade activitatea unor antibiotioce (cefalosporine, doxiciclină, cloramfenicol), a levotiroxinei;
- reduce acţiunea anticoagulantelor, corticoizilor, benzodiazepinelor, glicozidelor, cardiace, nifedipinei, propanololului, endorprilului, teofilinei, contraceptivelor orale;
- reduce nivelul seric al preparatelor antiretrovirale (NNRTI - efavirenz şi PI-s - lopinavir, ritonavir, saquinavir);
- creşte efectele inhibante ale alcoolului.

**Streptomicina**

- măreşte eficacitatea beta-lactamicelor.

**Ciprofloxacina**

- sporeşte activitatea toxică a teofilinei

## 10.2. REACȚIILE ADVERSE

Majoritatea reacțiilor nu sunt severe şi pot fi tratate fără întreruperea tratamentului. Dacă reacțiile adverse nu sunt tratate corect, există un risc mare de abandon şi/sau eşec la terapia antituberculoasă. Cel mai frecvent reacțiile adverse apar în primele săptămâni de tratament. Importantă este asocierea cu alte boli sau condiții ce pot contribui la apariția reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse după impactul asupra tratamentului

- Uşoare - regimul de tratament nemodificat
- Moderate - întreruperea medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariția reacției adverse, reintroducerea medicamentelor întrerupte se face pe rând
- Severe - întreruperea definitivă a medicamentului cauzal

**Tabelul 10.3**

**Schemele de tratament al tuberculozei**

Regimuri de chimioterapie conform categoriei bolnavilor, conform strategiei DOTS

| Cat. diag-nostic | Pacienți cu tuberculoză | Tratament: Faza intensivă (Zilnic sau de trei ori pe săptămână) | Regimuri: faza de continuare (zilnic sau de3 ori pe săptămână) |
|---|---|---|---|
| I | •Pacienți noi cu frotiu pozitiv<br>•Pacienți noi cu frotiu negativ şi afectare parenchimatoasă pulmonară extinsă<br>•Infecție HIV concomitentă sau forme severe de TB extrapulmonară | 2 HRZE / S /<br>2 HRZE / S /<br>2 HRZE / S / | 4 H3 R3 (4 HR)<br>4 H3 R3 (4 HR)<br>4 H3 R3 (4 HR)<br>6HE* 7HR** |
| II | •Pacient cu frotiu pozitiv, care a beneficiat de tratament cel puțin 1 lună până la internarea actuală<br>•Recădere<br>•Tratament după întrerupere<br>•Eşec în tratament[3] | 2HRZES / 1HRZE<br>2HRZES / 1HRZE | 5H3R3E3(5HRE)<br>5H3R3E3(5HRE) |
| III | •Pacienți noi cu frotiu negativ (alții decât cei din categoria I)<br>•Forme mai puțin severe de TB extrapulmonară | 2 HRZE[4] | 4HR sau 6 HE zilnic[2] |
| IV | Cazurile cronice şi MDR-TB (cu frotiuri pozitive persistente după re-tratament administrat sub directă observare)[5] | Pentru această categorie sunt sugerate regimuri standardizate sau regimuri individualizate | Pentru această categorie sunt sugerate regimuri standardizate sau individualizate |

** HR: numai pentru cazurile de meningită tuberculoasă, tuberculoză diseminată şi tuberculoză osteo- articulară cu complicații neurologice;

1. Streptomicina poate fi folosită în locul etambutolului în TB cu afectare meningeală
2. *HE: numai dacă R nu este tolerată. Acest regim poate fi asociat cu o rată mai mare de eşecuri şi recăderi în comparație cu regimul de 6 luni cu Rifampicină pentru faza a 2-a de tratament.

3. Atunci când este posibil se recomandă testarea sensibilității la antibiotice înainte de a prescrie Categoria a II -a de tratament în cazurile de eşec terapeutic. E recomandat ca pacienții cu multidrogrezistență demonstrată să folosească regimurile din categoria a IV-a. care vor fi administrate doar în centre specializate.
4. Etambutolul poate fi omis în timpul fazei intensive de tratament în cazul pacienților fără forme cavitare de boală, cu frotiuri negative şi cunoscuți a fi HIV negativi, în cazul pacienților infectați cu bacili sensibili şi în cazul copiilor cu TB primară.
5. Contacții pacienților, cu tulpini de *M.tuberculosis* rezistente, trebuie să se efectueze precoce antibiograme şi culturi.

- Numărul trecut înaintea simbolurilor medicamentelor reprezintă numărul de luni, după simboluri - periodicitatea pe săptămână;
- În cazurile de tuberculoză activă, limitată, la copii, se permite utilizarea schemei categoriei I de tratament fără administrarea Etambutolului în faza intensivă.

Notă : H=Izoniazidă, R= Rifampicină, Z= Pirazinamidă, E= Etambutol, S= Streptomicină

În cazul în care examenul microscopic rămâne pozitiv la BAAR la 2/3 luni de tratament pentru categoriile I şi respectiv II, faza intensivă de tratament durează cu o lună mai mult, fiind efectuată o antibiogramă fiabilă şi repetat examenul microscopic la luna a 3/4 de tratament. Dacă rezultatul examenului microscopic după 3/4 luni de medicație va fi negativ bolnavul va trece la faza de consolidare a tratamentului.

Dacă rezultatul examenului microscopic după 3/4 luni de medicație va fi pozitiv pacientul va continua tratamentul fazei intensive până la luna a 5 de medicație, când va fi efectuat următorul control microscopic şi obținute rezultatele culturilor şi a testelor de sensibilitate prelevate anterior. După obținerea tuturor rezultatelor bacteriologice, clinice şi paraclinice se va lua decizia în vederea tacticii medicale ulterioare: continuarea medicației conform categoriei I, trecerea la tratament conform categoriei II sau demararea tratamentului cu preparate de linia a II în cazul unei tuberculoze multirezistente.

Pentru cazurile de tuberculoză pulmonară cu leziuni parenchimatoase şi cavitare extinse sau pentru cele extrapulmonare grave (meningoencefalite, localizări osteoarticulare etc.) se admite prelungirea cu o lună a fazei intensive de tratament, conform indicațiilor clinice şi continuarea tratamentului până la 9 luni sau administrarea zilnică a medicamentelor şi în faza de continuare.

În condițiile respectării dozării corecte şi al administrării efective a fiecărei doze sub directă observație pe întreaga durată recomandată, oricare din cele 2 variante asigură eficacitatea tratamentului, iar pentru cazurile microscopic pozitive pentru BAAR se va putea obține o conversie a sputei la 80% din bolnavi în primele 2 luni de tratament şi de peste 90% după 3 luni de medicație specifică (la bolnavii de categoria I). Aceleaşi rate sunt valabile şi pentru bolnavii cu recidive, iar pentru restul bolnavilor cu retratamente (categoria II) aceasta trebuie să atingă 75% după primele 3 luni de tratament.

## 10.3. REGIMURILE ŞI CONDIȚIILE DE ADMINISTRARE

Tratamentul bolnavului de TB include două faze:

- Faza intensivă
- Faza de continuare.

Faza intensivă este prima fază de tratament, durează 2-3 luni, cu administrarea a 4-5 preparate antituberculoase, în dependență de regimul de tratament indicat bolnavului.

În timpul acestei faze are loc:

- Nimicirea rapidă a *M.tuberculosis*;

- Prevenirea apariției chimio-rezistenței bacteriilor;
- Bolnavul devine ne-contagios.

Tratamentul în fază intensivă are loc, de obicei, în condiții de staționar (deşi nu este exclusă posibilitatea tratamentului în condiții de ambulator).

În faza de continuare, a doua fază de tratament (când se reduce cantitatea de preparate administrate în comparație cu prima fază intensivă de tratament) are loc:

- Acțiunea asupra formelor persistente a *M.tuberculosis*;
- Sanarea focarului în organul afectat.

Faza de continuare se va efectua în condiții de ambulator indiferent de categoria bolnavului. Regimul de tratament indicat fiecărui bolnav se determină conform tipului de pacient şi cazului de tuberculoză.

Faza de continuare se va efectua în ambulatoriu indiferent de categorie, sub supravegherea medicului de familie la locul de trai. În municipii şi în centrele raionale faza de continuare poate fi efectuată de către serviciul teritorial de ftiziopneumologie. Ritmul de administrare a medicamentelor în această fază va fi stabilit de medicul ftiziopneumolog, care va decide începerea tratamentului antituberculos şi va completa formele TB 01 "Fişa de tratament a bolnavului de tuberculoză" şi TB 02 "Fişa de identificare a bolnavului". Pe parcursul fazei de continuare cu o periodicitate de o dată pe lună, pacientul va fi examinat de medicul ftiziopneumolog care va efectua investigațiile de specialitate conform schemelor de monitorizare.

**Doze şi condiții de administrare**

Se disting două tipuri de regim de administrare:

a) **zilnic** - administrarea de doze mici, mai bine tolerate de către pacienți. Sunt recomandate în faza inițială, intensivă a tratamentului şi în unele situații în faza de consolidare;
b) **intermitent** (de 3 ori pe săptămână) - destinat fazei de continuare a tratamentului.

Administrarea medicamentelor antituberculoase se va desfăşura sub supravegherea strictă a personalului medical (din spital, ambulatoriu) şi va fi însemnată în **Fişa de tratament a tuberculozei TB 01** (Anexa 5). Fiecărui pacient care inițiază tratamentul pentru tuberculoză trebuie să i se întocmească Fişa de tratament a tuberculozei (TB01). Această fişă conține informații importante despre pacient, cum ar fi tipul bolii, regimul prescris, cantitatea de medicamente administrate, rezultatele examenelor de spută înaintea şi în timpul tratamentului, medicamentele administrate în timpul fazelor intensive şi de continuare a tratamentului.

## 10.4. DOT - TRATAMENTUL DIRECT OBSERVAT. COMPLIANȚA PACIENTULUI LA TRATAMENT

DOT standard este un element important în strategia OMS. Tratamentul sub directă observare (DOT) este o metodă eficace de realizare a tratamentului antituberculos şi este unul din componentele principale ale strategiei DOTS. Această metodă presupune că lucrătorul medical special instruit supraveghează pacientul care îşi înghite în mod corect medicamentele antituberculoase. După terapia adecvată în faza intensivă, majoritatea pacienților devin neinfecțioşi, sunt externați din spital şi pot continua tratamentul în condiții de ambulator. Un pacient cu tuberculoză care trebuie să parcurgă un drum lung pentru acest tratament e mai puțin probabil să fie compliant pe toată perioada. De aceea este esențială implicarea lucrătorilor AMP în realizarea tratamentului ambulator. Lucrătorii AMP trebuie să se asigure că pacienții iau medicamentele în mod corect, deoarece nerespectarea regimului duce la consecințe grave, una dintre ele fiind dezvoltarea tuberculozei multirezistente (MDR-TB).

Complianța pacientului la tratament înseamnă aderența pacientului la tratamentul indicat. Metodele de ameliorare ale complianței includ educarea pacientului, colaborarea eficientă cu pacientul, organizarea tratamentului în condiții satisfăcătoare pentru pacient. Dacă lucrătorul AMP manifestă o atitudine grijulie şi o insistență delicată în majoritatea cazurilor pacientul poate fi convins să prelungească luarea preparatelor antituberculoase.

**Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea regulată a tratamentului de către serviciile specializate de tuberculoză e necesară în determinarea progresului şi rezultatelor terapeutice. Monitorizarea tratamentului este unul din cele mai importante elemente ale unui program de control eficace al tuberculozei.

Monitorizarea tratamentului ne poate ajuta să evaluăm:

- **Dacă** un pacient devine mai mult sau mai puțin contagios
- **Cum** progresează un pacient din punct de vedere clinic
- **Când** este complet tratamentul
- **Efectele adverse posibile** ale medicamentelor antituberculoase

Monitorizarea tratamentului se va efectua în baza a patru modalități:

- Evoluția bacteriologică,
- Monitorizarea ridicării medicamentelor,
- Evoluția clinică pacientului,
- Monitorizarea radiologică.

Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu TB pe perioada de tratament este prezentată în tabela 10.4.

**Tabelul 10.4**

**Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu TB pe perioada de tratament**

| Dacă pacientul este clasificat în: | Atunci examenul sputei se va face la: |
|---|---|
| Categoria I Cazuri noi cu microscopie pozitivă | • Sfârşitul lunii a 2-a (sfârşitul lunii a 3-a dacă frotiul a fost pozitiv la sfârşitul lunii a 2-a);<br>• Începutul lunii a 5-a;<br>• Sfârşitul tratamentului (începutul lunii a 6-a). |
| Categoria I Cazuri noi grave microscopic negative | • Numai la sfârşitul lunii a 2-a. |
| Categoria II Cazuri readmise | • Sfârşitul lunii a 3-a (sfârşitul lunii a 4-a dacă frotiul a fost pozitiv la sfârşitul lunii a 3-a);<br>• Sfârşitul lunii a 5-a;<br>• Sfârşitul tratamentului (începutul lunii a 8-a). |
| Categoria III Cazuri microscopie negativă (lipsite de gravitate) | • Numai sfârşitul lunii a 2-a; |

Evaluarea bacteriologică este cea mai efectivă metodă de monitorizare a rezultatelor terapeutice la bolnavii pozitivi prin microscopie. După 2 luni de tratament peste 80% din cazurile noi pozitive prin microscopie trebuie să se negativeze, iar după 3 luni această rată trebuie să fie de peste 90%. Cazurile recidive trebuie să aibă aceeaşi rată de conversie a sputei, iar în cazul "eşecurilor terapeutice" aceasta trebuie să ajungă la 75% după 3 luni de retratament.

- Monitorizarea ridicării medicamentelor este destinată pacienților cu tuberculoză, conform „Fişei de tratament" (forma TB 01), care trebuie să fie direct observată de lucrătorii medicali. Tratamentul standardizat sub directa observare (DOT) prezintă un component important al strategiei DOTS. În cadrul DOT lucrătorul medical priveşte cum pacientul îşi înghite preparatele antituberculoase, asigurându-se că acesta ia medicamentele în mod corect.

- Evoluția clinică a pacientului - se efectuează prin evaluarea periodică a semnelor clinice, iar după necesitate şi acelor paraclinice.

- Monitorizarea radiologică - se efectuează pentru toate cazurile de TB evolutivă, pulmonară şi extrapulmonară, la finele fazei intensive de tratament şi la sfârşitul curei de tratament.

Rezultatele tratamentului antituberculos pentru bolnavii inițial microscopic pozitivi conform recomandărilor OMS sunt:

**Tabelul 10.5**

**Rezultatele tratamentului antituberculos**

| | |
|---|---|
| **Vindecat** | Bolnavul care are cel puțin 2 examene negative de spută prin microscopie, dintre care unul la 5 luni şi următorul la încheierea tratamentului standardizat; |
| **Tratament încheiat** | Bolnavul care a efectuat întreaga cură de tratament standardizat, dar care nu a fost examinat microscopic direct la sfârşitul tratamentului; |
| **Eşec terapeutic** | Bolnavul care la examenul direct al sputei rămâne sau devine din nou pozitiv la 5 luni de tratament sau mai târziu; sau pacientul inițial negativ care devine BAAR pozitiv după 2 luni de tratament; |
| **Deces** | Bolnavul decedat din orice cauză pe durata tratamentului antituberculos; |
| **Transfer** | Bolnavul transferat în alt raion (cabinet de ftiziopneumologie), la care nu se poate stabili rezultatul final al tratamentului; |
| **Tratament întrerupt** (abandon) | Bolnavul care nu şi-a ridicat medicația pe o perioadă mai lungă de 2 luni consecutiv. |
| **Continuă tratamentul** | Bolnavul se află sub tratament la luna a 12 de la demararea acestuia, din cauza modificării medicației determinată de apariția reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase sau de depistarea polirezistenței la preparate. |
| **Neevaluat** | Bolnavul la care lipseşte informația despre rezultatul tratamentului, este valabil doar pentru bolnavii care nu au fost calificați ca „Transfer" şi „Abandon" |

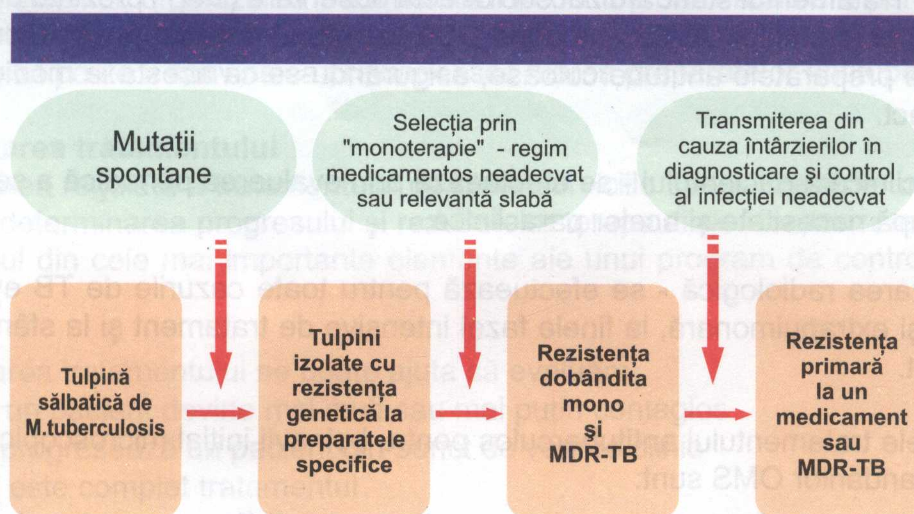
## 10.5. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI REZISTENTE

Tuberculoza rezistentă la tratamentul medicamentos există atunci când tratamentul cu un medicament stopează dezvoltarea unor bacili (sensibili la acel medicament), însă permite multiplicarea organismelor existente ce sunt rezistente la tratamentul medicamentos.

Rezistența antituberculoasă apare în urma unor mutații spontane prin selecția micobacteriilor la care în mod natural sunt prezente gene ce determină rezistența. Nu apare prin transferul de gene rezistente de la o micobacterie la alta. Mecanismul de dezvoltare a rezistenței antituberculoase este prezentat în figura 10.1.

**Figura 10.1.**

**Mecanismul de dezvoltare a rezistenţei antituberculoase**




**Tipurile de rezistenţă la preparatele antituberculoase:**

- *Rezistenţa primară* - se constată la bolnavii cu TB cazuri noi, care în trecut nu au primit în mod sigur un tratament antituberculos sau l-au primit nu mai mult de 1 lună.
- *Rezistenţa secundară (achiziţionată)* apare în procesul tratamentului antituberculos, de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament şi al greşelilor în utilizarea preparatelor; întreruperi în tratament s.a. Rezistenţa secundară se apreciază după 1 lună de tratament antituberculos la bolnavii cazuri noi sau la bolnavii care au primit tratament anterior (recidive, reactivări)
- *Monorezistenţa* este definită ca rezistenţa la un singur preparat antituberculos.
- *Polirezistenţa* este definită ca rezistenţa la 2 sau mai multe preparate antituberculoase (excluzând combinaţia INH+RMP)
- *Multirezistenţa - MDR* este un tip specific de rezistenţă la INH+RMP, cu sau fără rezistenţă la alte preparate antituberculoase.
- *XDR-TB* este definită ca rezistenţă cel puţin la rifampicină şi izoniazidă din cadrul preparatelor antituberculoase de linia 1 (şi care are definiţia de MDR-TB) şi adiţional rezistenţă la oricare preparat din seria fluorochinolonelor şi la cel puţin unul din trei preparate injectabile din linia a 2 utilizate în tratamentul TB (capreomicină, kanamicină sau amikacină).
- *XXDR-TB* este definită ca rezistenţă la toate preparatele antituberculoase de linia 1 şi adiţional rezistenţă la toate preparatele antituberculoase de linia 2.

**Factorii de risc pentru dezvoltarea rezistenţei antituberculoase (OMS):**

1. **Factori biologici:** populaţie bacteriană iniţial rezistentă, factori cauzaţi de macroorganism (HIV), concentraţii insuficiente, inactivarea preparatului din cauza statusului pacientului
2. **Factori clinici, de tratament:** tratament incorect (autotratament, paramedical, dubios), prescrierea unor scheme de tratament neadecvate, incorecte, utilizarea numai a 2 sau 3 preparate în faza iniţială de tratament, adăugarea doar a unui preparat în caz de ineficacitate a tratamentului primar sau după reactivări, durata insuficientă de tratament
3. **Factori farmaceutici şi farmacologici:** concentraţii insuficiente, bioechivalenţă neadecvată, condiţii de păstrare improprii, nesatisfăcătoare, utilizarea unor preparate cu efect necunoscut, cu termen expirat sau calitate proastă, răspândirea pe larg a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinii private, utilizare necontrolată a acestora.

4. **Factori administrativi:** incompetență în planificarea și distribuirea medicamentelor, asigurarea nesatisfăcătoare (cu întârzieri) a medicamentelor antituberculoase pe plan național, procurări nestandarde, din cauza unor legi, sau rețineri, întârzieri în distribuire legate de birocratismul administrat, răspândirea pe larg a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinii private, utilizare necontrolată a acestora.
5. **Factori sociologici:** incomplianța la tratament, întreruperi frecvente ale tratamentului (alte motive), tratament cu o durată nestandardă, în neconcordanță cu termenii adecvați ai schemelor (din cauza bolnavului)

**Principii utilizate în tratamentul tuberculozei multirezistente:**

1. Regimuri care includ 5 medicamente considerate sensibile la cultură. Deseori, în cazul când tipul de sensibilitate nu este cunoscut sau e prezentă o maladie pulmonară bilaterală, se vor utiliza mai mult de 5 medicamente.
2. Medicamentele se vor administra de 6 ori pe săptămână, de obicei, de 2 ori pe zi (pentru a elimina efectele secundare, unele medicamente vor fi administrate de 3 ori pe zi)
3. Se vor aplica dozele maximale
4. Agenții injectabili (aminoglicozida sau capreomicina) se vor utiliza la cel puțin 6 luni după conversia culturii.
5. Regimul de 18-24 luni va fi aplicat la cel puțin 18 luni de la conversia culturii.
6. Orice doză este administrată sub directă observație (DOT) pe parcursul întregului tratament,. Fiecare doză administrată va fi introdusă într-un registru de observații cu referire la tratament.
7. Înainte de inițierea tratamentului se va semna "Consimțământul pentru tratament".
8. Toți pacienții trebuie înregistrați în baza de date creată special pentru pacienții TB MDR. Aici vor fi introduse și rezultatele finale.

**Strategii în tratamentul tuberculozei multirezistente:**

- □ Standardizat -un regim medicamentos standard pentru toți pacienții cu tuberculoză multirezistentă (testul la sensibilitate nu este aplicat).
- □ Empiric - fără TS efectuat, regim adaptat pentru fiecare bolnav
- □ Individual - bazat pe rezultate testului la sensibilitate la preparate de linia I și II
- □ Standardizat cu transfer la regim individual
- □ Empiric - cu transfer la regim individual ulterior

# 11. TUBERCULOZA ÎN SITUAȚII SPECIALE

## 11.1. TUBERCULOZA LA FEMEIA ÎNSĂRCINATĂ ŞI LA CEA CARE ALĂPTEAZĂ

Din istorie - Hipocrat, Galen considerau că sarcina influențează pozitiv asupra tuberculozei. Din anul 1835 se considera că tuberculoza influențează negativ asupra sarcinii şi se recomanda ca tânăra bolnavă de tuberculoză să nu se căsătorească, femeile căsătorite să evite sarcina, cele însărcinate - să nu nască, iar lăuzele să nu alăpteze copilul. Din anul 1930 se recomanda evitarea sarcinii în timpul tratamentului tuberculos. Datele cercetărilor au arătat că sarcina nu prezintă un risc înalt pentru dezvoltarea tuberculozei. Femeile în primul trimestru al sarcinii şi după avort sunt cel mai sensibile la infecția tuberculoasă.

În timpul sarcinii se întâlnesc cel mai frecvent următoarele forme ale tuberculozei:

- pleurezie tuberculoasă
- tuberculoză pulmonară infiltrativă cu destrucție
- tuberculoză miliară

La gravidele care suferă de tuberculoză, naşterea prematură (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile) se întâlneşte de 2 ori mai des. Progresarea tuberculozei la femei în timpul sarcinii constituie o problemă amplă(depinde de forma tuberculozei, gradul insuficienței respiratorii). Nou-născuții se îmbolnăvesc mai des, copiii se nasc subponderali (cu masă corporală mică), riscul mortalității perinatale creşte de 6 ori.

Tuberculoza apărută la femei în timpul sarcinii sau în perioada postnatală evoluează de obicei mai grav decît cea depistată înainte de sarcină. Aceasta se explică prin restructurarea endocrină a organismului femeii în perioada de sarcină şi alăptare a copilului, precum şi prin posibilitățile reduse de examen şi tratament. Graviditatea duce la mobilizarea tuturor resurselor din organismul feminin. Dezvoltarea sistemului osos al fătului necesită un consum mai intens de calciu de către viitoarea mamă.De asemenea are loc dezvoltarea demineralizării nodulelor Ghon şi a calcinatelor în ganglionii limfatici şi activarea procesului tuberculos - reactivarea endogenă. Cele mai nefavorabile sunt primele 3 luni de sarcină. Tuberculoza se poate instala în orice perioadă a sarcinii, însă mai frecvent în prima jumătate a acesteia. În perioada postnatală tuberculoza apare mai frecvent în primele 6 luni după naştere.

Sarcina nu prezintă o contraindicație în cazul tuberculozei incipiente, doar că se recomandă amânarea ei până la vindecare. Sarcina este contraindicată în cadrul oricărei tuberculoze evolutive distructive, deoarece titrul sporit de hormoni corticoizi în primele luni de sarcină contribuie la agravarea şi mai rapidă a procesului tuberculos. Însă decizia de întrerupere sau păstrare a sarcinii se acceptă de fiecare dată după o analiză individuală: se ia în considerație nu numai forma şi faza procesului, dar şi condițiile de trai; dorința femeii de a avea un copil. Întreruperea sarcinii poate fi efectuată în primele 2-3 luni şi nu mai târziu. După acest termen întreruperea sarcinii este contraindicată, riscul fiind superior menținerii acesteia. La termeni mari ale sarcinii (după 26 săptămâni) ea poate fi întreruptă numai dacă există indicații vitale. Sarcina următoare se recomandă nu mai curând de 2-3 ani.

După luna a patra de sarcină procesele anabolice sunt intensificate, ceea ce favorizează tratamentul tuberculozei. Se mai adaugă şi colapsul pulmonar bazal (fiziologic) survenit în urma creşterii volumului uterin, proces cu rol protector confirmat. Formele de tuberculoză însoțite de simptome manifeste de intoxicație pot exercita influențe nefavorabile asupra evoluției sarcinii, contribuind la apariția sau intensificarea toxicozei gravidității, uneori ducând la avort spontan.

Identificarea TB precoce la femeia însărcinată este importantă pentru a evita formele congenitale de TB şi de asemenea pentru a preveni transmiterea aeriană a bolii la copil după naştere. Mamele suspecte de TB trebuie îndemnate să-şi acopere nasul şi gura când tuşesc, mai ales în timpul alăptării. Deşi toate testele diagnostice pentru TB pot fi efectuate în siguranță la femeile însărcinate şi cele care alăptează, cei ce asigură asistența medicală trebuie să se intereseze întotdeauna dacă femeia este însărcinată înainte de

a recomanda examenul radiologic. Atunci când este necesară radiografia pulmonară la o femeie însărcinată, trebuie folosite şorţuri de protecţie abdominală.

**Tratamentul tuberculozei la femeile însărcinate**

Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei:

- Înainte de iniţierea tratamentului TB femeile în perioada fertilă trebuie întrebate dacă sunt însărcinate,
- Înainte de iniţierea tratamentului TB este recomandabilă efectuarea unui test la sarcină şi consultaţia ginecologului,
- Examenul radiologic la femeile în perioada fertilă se face la a 5-10 zi a ciclului menstrual,
- Este important de luat în consideraţie că Rifampicina reduce acţiunea contraceptivelor orale,
- Femeile în perioada fertilă bolnave de tuberculoză trebuie informate despre posibilele complicaţii în cazul sarcinii.

În principiu, medicaţia antituberculoasă de linia I (rifampicină, izoniazidă, piraziamidă şi etambutol) poate fi folosită în siguranţă în timpul sarcinii şi alăptării. În caz de tuberculoză netratată creşte riscul de infectare intrauterină a fătului (tuberculoza congenitală). Tuberculoza activă în timpul sarcinii trebuie tratată deoarece boala netratată va aduce mai mult rău mamei şi copilului decât medicaţia standard. O prioritate importantă este abacilarea bolnavei de tuberculoză. Tratamentul tuberculozei trebuie iniţiat îndată după diagnosticarea maladiei. Este necesară indicarea a 3-4 preparate la care s-a păstrat sensibilitatea şi fortificarea tratamentului imediat după naştere.

Deşi siguranţa administrării pirazinamidei în sarcină nu a fost încă stabilită, regimul de 6 luni bazat pe izoniazidă, rifampicină şi pirazinamidă poate fi aplicat în timpul sarcinii atunci când este indicat. În cazul administrării pirazinamidei, copilului la naştere i se va da vitamina K din cauza riscului de hemoragie postnatală. Streptomicina traversează placenta şi poate determina la făt leziuni la nivelul nervului acustic şi al rinichilor. Streptomicina este contraindicată în timpul sarcinii, dar poate fi folosită în siguranţă în timpul alăptării. Dacă este necesar un al 4-lea medicament în timpul fazei intensive de tratament al femeii gravide, atunci se va opta pentru administrarea etambutolului mai curând decât cel al streptomicinei. Femeile însarcinate bolnave de tuberculoză trebuie să fie informate despre importanţa succesului tratamentului în păstrarea sarcinii până la termen.

Copii născuţi de la mame bolnave de tuberculoză sunt intacţi. Contaminarea intrauterină a fătului se poate produce doar în cazuri excepţionale. În majoritatea cazurilor copiii sunt infectaţi după naştere în urma contactului cu mama bolnavă de tuberculoză. Copiii alăptaţi de către o mamă cu frotiu din spută pozitiv reprezintă cel mai important grup pentru chimioprofilaxie. OMS recomandă ca acestor copii să le fie administrată profilactic izoniazidă până la cel puţin 3 luni după ce mama nu mai este contagioasă. Vaccinarea BCG trebuie amânată până la sfârşitul profilaxiei cu izoniazidă.

## 11.2. TUBERCULOZA MULTIREZISTENTĂ ŞI SARCINA

Nu există ghiduri de tratament valabile pentru asocierea TB MDR şi sarcină. Existenţa unei sarcini în evoluţie la o pacientă cu TB MDR oferă posibilitatea unei alternative dintre temporizarea tratamentului şi iniţierea lui imediată. Se recomandă consilierea mamei în vederea întreruperii evoluţiei sarcinii, prin informaţii detaliate despre riscurile potenţiale ale tratamentului specific. Nu există date suficiente privind siguranţa folosirii medicamentelor antituberculoase de linia a II-a la femeia însărcinată.

Argumente pentru iniţierea unui tratament individualizat în cursul sarcinii:

- pierderea progresivă în greutate a mamei,
- riscul de avort spontan este mai mare în tuberculoza netratată,

- stoparea extinderii bolii prin diseminare în întreg organismul,
- anihilarea sursei,
- scăderea riscului de TB congenitală,
- micşorarea timpului de separare mamă - nou-născut.

**Tabelul 11.1**

**Siguranța folosirii preparatelor antituberculoase de linia II în sarcină**

| Preparatele antituberculoase de linia II | Siguranța folosirii |
|---|---|
| Capreomicina | • incidența ototoxicității la făt este necunoscută, deşi în cazul Streptomicinei s-a confirmat afectarea nervului VIII cranian la 1 din 6 nou-născuți |
| Chinolonele | • Creşte riscul de avort spontan<br>• Este posibilă apariția artropatiilor la făt<br>• Nu s-au atestat efecte teratogene |
| Tioamidele | • Au efecte teratogene confirmate prin studii efectuate pe animale, folosind doze mai mari decât cele utilizate clinic<br>• Agravează grețurile asociate sarcinii<br>• De evitat folosirea lor în sarcină |
| Cicloserina, PASClaritromicina | • nu s-au atestat efecte teratogene la doze utilizate clinic, dar există riscuri potențiale asupra fătului |

## 11.3. TUBERCULOZA ŞI INSUFICIENȚA RENALĂ

Este recomandabil ca pacienții cu IRC să evite Streptomicina, Kanamicina, Capreomicina. La pacienții cu insuficiență renală severă dozele preparatelor sunt reduse sau este mărit intervalul dintre administrări pentru alte preparate antituberculoase. La bolnavi renali doza se reduce la 75%.

Tuberculoza multirezistentă şi insuficiența renală

- Aminoglicozidele - au potențial nefrotoxic confirmat şi necesită ajustarea dozelor şi / sau intervalului dintre administrări în funcție de clearance-ul creatininei. La vârstnici dozele se reduc chiar în prezența unor teste renale uzuale în limite normale.
- Chinolonele, Claritromicina - creşterea concentrațiilor serice, posibilă la un clearance al creatininei mai mic de 20 ml / min. impune ajustarea dozelor şi / sau a intervalului dintre administrări.
- Dintre chinolone, Ciprofloxacina este prioritară în insuficiența renală, întrucât are o rată de excreție renală mai mică decât Levofloxacina sau Ofloxacina.
- Cicloserina, PAS - sunt contraindicate în insuficiența renală severă. Pentru Cicloserină este necesară menținerea unei concentrații serice mai mici de 30 mcg / ml în cazul unei funcții renale deficitare.
- Tioamidele - pot fi prescrise în doze uzuale (numai 1-5 % se elimină renal ca medicament sau metaboliți).

## 11.4. TUBERCULOZA ŞI DEPENDENȚA DE ALCOOL ŞI DROGURI

Consumul regulat de alcool nu doar că dereglează homeostaza, dar şi duce la afectarea toxică a ficatului, creierului şi a pancreasului şi nu în ultimul rând duce la degradarea personalității, scăderea autocriticii contribuind în rezultat la scăderea nivelului de trai. Contactele frecvente cu persoane asociale reprezintă un risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. Recidivele tuberculozei se evidențiază frecvent la persoanele care în trecut au suferit de tuberculoză şi consumă în mod regulat alcool. Persoanele care suferă de alcoolism cronic nu trec adeseori controlul profilactic. Persoana care foloseşte alcool se adresează tardiv la medic, deoarece astenia, dereglările vegetative sunt apreciate ca sindromul de abstinență, iar tusea este expli-

cată ca o consecință a fumatului. Probele tuberculinice la bolnavii de tuberculoză şi alcoolism pot fi negative din cauza progresării tuberculozei, alimentării neadecvate, hipovitaminozei şi disproteinemiei. La pacienții bolnavi de tuberculoză care fac abuz de alcool sunt depistate mai frecvent forme extinse cu destrucție. Alcoolismul scade eficacitatea tratamentului.

Dependența pacientului de alcool şi droguri nu este o contraindicație absolută la tratamentul tuberculozei. Este recomandabil ca tratamentul TB şi al dependenței să decurgă în paralel, cu consultația narcologului (în caz de necesitate). Tratamentul TB la aceşti pacienți necesită supravegherea minuțioasă DOT (strict supravegheat!). Este necesară utilizarea tuturor metodelor pentru asigurarea complianței pacienților la tratament. Din cauza bolilor aparatului digestiv şi a altor sisteme, pot avea loc fenomene adverse severe în perioada tratamentului. Dacă aceşti pacienți întrerup repetat tratamentul din cauza dependenței, tratamentul TB va fi sistat temporar, până când tratamentul dependenței va fi mai reuşit. Cicloserina poate provoca reacții adverse grave pacienților care fac abuz de alcool şi droguri, însă dacă aceasta este necesară, administrarea ei va fi strict supravegheată!

## 11.5. DIABETUL ZAHARAT ŞI TUBERCULOZA

Este o asociere de boli reciproc dezavantajoasă. Diabetul zaharat favorizează dezvoltarea tuberculozei prin reducerea activității fagocitare a leucocitelor, deprimarea tuturor reacțiilor imune, acidoza țesuturilor.Tuberculoza pulmonară se întâlneşte de 2 ori mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, iar unele studii au arătat o rată de 5 ori mai mare pentru TB MDR. Nu s-a dovedit existența unei corelații dintre vechimea DZ şi momentul dezvoltării tuberculozei la un pacient diabetic. Bărbații cu diabet zaharat sunt supuşi unui risc de îmbolnăvire cu tuberculoză de 3 ori mai mare decât femeile. Când diabetul zaharat se dezvoltă la pacienții cu sechele posttuberculoase procesul tuberculos poate recidiva, dar evoluția tuberculozei este relativ satisfăcătoare. La bolnavii cu diabet zaharat predomină formele secundare ale tuberculozei - tuberculoza pulmonară infiltrativă şi tuberculoza pulmonară fibrocavitară. Cea mai gravă evoluție a tuberculozei se evidențiază la diabetul zaharat evoluat în copilărie şi perioada prepubertată (tip I) sau după o traumă psihică şi este mai favorabilă apărută la vârstnici (tip II). Cea mai gravă evoluție o are maladia care a apărut prima. Tuberculoza la care s-a asociat DZ decurge mai grav, acut, cu afectare bilaterală şi cu o progresie rapidă. DZ ce a apărut până la tuberculoză se manifestă prin come dese.

Un control metabolic inadecvat pe termen lung la un diabetic cu tuberculoză pulmonară s-a dovedit a fi în strânsă corelație cu evoluția severă a cazurilor, cu procentul ridicat al cazurilor bacilare şi cu creşterea perioadei până la conversie în cultură a BK.

Izoniazida reduce activitatea insulinei şi este necesară o monitorizare foarte minuțioasă. Unele medicamente antituberculoase utilizate în tratamentul TB MDR (Chinolone, Tioamide, Claritromicina) pot determina hipoglicemii tranzitorii la pacienții tratați cu insulină sau antidiabetice orale (ex. Maninila). Riscurile hepatotoxice, nefrotoxice şi de instalare a neuropatiilor periferice şi craniene sunt mai mari la diabeticul aflat în tratament individualizat antituberculos şi necesită o monitorizare foarte atentă.

Bolnavii cu diabet zaharat fac parte din grupul celor cu risc sporit de îmbolnăvire şi trec controlul profilactic o dată pe an (radiofotografie medicală).

## 11.6. TUBERCULOZA ŞI BOLILE HEPATICE

Afecțiunile hepatice preexistente unei chimioterapii antituberculoase cresc gradul hepatotoxicității acesteia prin modificări ale biotransformării medicamentelor secundare insuficienței hepatocelulare şi / sau colestazei. Izoniazida, Rimfapicina, Pirazinamida sunt potențial toxice hepatice şi necesită o monitorizare permanentă a funcției hepatice. Potențialul hepatotoxic al unor medicamente antituberculoase de releu (Tioamide, Cicloserina, Chinolone, Claritromicina, PAS) impune monitorizarea riguroasă a stării clinice şi a datelor

de laborator. Alcoolismul creşte riscul apariţiei convulsiilor la administrarea Cicloserinei şi Chinolonelor şi a reacţiilor psihotice la Tioamide. Insuficienţa hepatică severă contraindică introducerea în schema iniţială de tratament a Tioamidelor şi Cicloserinei.

## 11.7. TUBERCULOZA ŞI MALADIILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Afectarea tractusului gastrointestinal contribuie la micşorarea rezistenţei totale a organismului în urma reducerilor dietetice: disproteinenii, hipovitaminozei. Printre bolnavii cu boală ulceroasă tuberculoza se întâlneşte de 2 ori mai frecvent, decât la bolnavii care nu suferă de această patologie. Rezecţia stomacului sporeşte reactivarea tuberculozei şi riscul îmbolnăvirii la cei infectaţi. Tuberculoza se dezvoltă mai frecvent pe fundalul maladiei ulceroase, în cazurile acestea evoluţia procesului specific fiind mai gravă, cu predominarea formelor locale.

La iniţierea tratamentului TB sunt necesare datele din anamneză despre: prezenţa dereglărilor din partea tractusului gastrointestinal, intoleranţa medicamentoasă, particularităţi de alimentare.

**Modificarea tratamentului tuberculozei în caz de apariţie a simptomelor tuberculozei:**

- modificarea regimului de administrare a preparatelor antituberculoase (după luarea mesei, fiecare separat, mai multe prize)
- la necesitate - sistarea temporară a ridicării preparatelor antituberculoase (toate sau doar preparatul "vinovat")
- evitarea alimentelor iritante, a fumatului
- antiacide, spasmolitice, antivomitive, de hiposecreţie (Cimetidina, Ranitidina, Omeprazol ş. a.)

**Tratamentul TB va fi continuat după diminuarea sau dispariţia simptomelor.**

<u>Preparatele antituberculoase care irită mucoasa gastrică:</u>

- mai frecvent: ETH, PAS, ETB, Z, H
- mai rar: Cipr, Ofl. Klar. Amox.

<u>Consecinţele nefavorabile ale tratării gastritei:</u>

- antacidele micşorează absorbţia preparatelor antituberculoase
- concentraţia "de vârf" a preparatelor în serul sangvin este mică
- neaderarea pacientului la tratament.

## 11.8. COINFECŢIA TB/HIV/SIDA

Infecţia HIV este unul din factorii de bază care ar putea periclita eficienţa controlului TB în următorii ani în Moldova. Riscul dezvoltării maladiei la persoanele infectate cu TB şi sunt HIV negative este de 5-10% pe parcursul întregii vieţi (de obicei în primii doi ani după infectare), iar riscul dezvoltării TB la persoanele HIV pozitive este în mediu de 50% pe parcursul întregii vieţi. Cea mai mare creştere a numărului bolnavilor TB a fost stabilită la persoanele de vârstă 25-45 ani, tot în această grupă fiind evidenţiată incidenţa înaltă a bolnavilor SIDA.Este important de remarcat că în ţările cu o rată înaltă de TB majoritatea pacienţilor HIV/SIDA decedează din cauza co-infecţiei. Tuberculoza determină 11-50% din decesele pacienţilor cu SIDA.

Influenţa infecţiei HIV în evoluţia tuberculozei creşte riscul infecţiei după expunerea la *M.tuberculosis*, favorizează transformarea infecţiei în boală, creşte rata recidivelor de TB şi mortalitatea prin TB prin asocierea HIV.

Tuberculoza este cea mai frecventă boală infecţioasă tratabilă la HIV-infectaţi, poate apărea în orice stadiu al infecţiei HIV şi accelera imunodepresia datorată HIV. Diagnosticul tardiv al tuberculozei creşte rata mortalităţii.

Manifestările clinice ale tuberculozei la HIV-pozitivi sunt nespecifice, multe cazuri fiind diagnosticate tardiv din această cauză. La HIV-infectaţi se depistează frecvent TB extra-

pulmonară (limfocite CD4 mai mic de 100 mkl). La majoritatea din ei TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară. TB extrapulmonară la HIV-infectați afectează: ganglionii limfatici periferici (cervicali, axilari, inghinali) şi ganglionii limfatici centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenterici). Tuberculoza miliară afectează frecvent: sistemul nervos central (meningita, tuberculomul cerebral); oasele; pielea şi țesutul celular subcutanat; membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită). Diagnosticul tuberculozei la HIV-infectați este dificil deoarece în majoritatea cazurilor pacienții sunt nonbacilari şi tabloul radiologic este atipic.

Bolnavilor cu tuberculoză activă li se oferă posibilitatea de a fi testați la infecția HIV la începutul tratamentului antituberculos (în caz de eşec al tratamentului antituberculos testarea la HIV este repetată). Testarea la HIV este efectuată doar cu acordul benevol al pacientului. Înainte de a testa bolnavul cu tuberculoză la HIV medicul ftiziopneumolog efectuează consilierea pre-test, explică beneficiile testării şi urmează regulile confidențialității. Consilierea confidențială este esențială înainte şi după testarea anticorpilor HIV. Pacientul trebuie să fie bine informat şi să-şi dea consimțământul pentru efectuarea acestui test.

În momentul în care persoana este identificată ca fiind HIV pozitivă, se va efectua diagnosticul TB prin microscopia sputei şi prin metoda culturală. Dacă rezultatul microscopic este negativ, atunci se va aştepta rezultatul investigației culturale. Deteriorarea gravă a sistemului imun contribuie pe de o parte la infectarea cu *M.tuberculosis* la pacienții HIV-infectați, iar pe de altă parte apar dificultăți în depistarea acestei infecții, fapt ce duce la depistarea tardivă a tuberculozei. În cadrul programului de dispensarizare a persoanelor HIV pozitive se va efectua examenul profilactic la tuberculoză de 2 ori pe an. Acesta va include examenul clinic, examenul sputei (prin microscopie şi culturală) şi radiografia cutiei toracice. Persoanelor HIV pozitive li se vor explica simptoamele ce sugerează tuberculoza, pentru a asigura diagnosticul precoce al tuberculozei.

Tabloul radiologic clasic al tuberculozei pulmonare la aceşti bolnavi constă în afectarea preponderentă a segmentelor apicale, prezența opacităților nodulare, a cavităților, pleureziei şi sunt caracteristice în stadiile precoce ale HIV - infecției. În stadiile tardive ale HIV - infecției tabloul radiologic clasic se întâlneşte mult mai rar. La astfel de bolnavi sunt afectate mai frecvent segmentele medii şi bazale a pulmonilor, ganglionii limfatici intratoracici, se depistează diseminație miliară, aspect radiologic reticulonodular, lipsesc cavitățile.

Conform clasificării OMS tuberculoza pulmonară la adulți reprezintă stadiul clinic III SIDA, iar tuberculoza extrapulomonară - stadiul clinic IV SIDA.

Din cauza riscului major de transmitere pe calea aerogenă a *M.tuberculosis*, inițierea tratamentului antituberculos nu trebuie amânată. Tratamentul tuberculozei are prioritate în raport cu tratamentul antiretroviral, urmând a fi inițiat în momentul în care a fost stabilită diagnoza de tuberculoză activă. Tratamentul antituberculos se efectuează conform schemelor standarde de tratament. Cel mai bun răspuns terapeutic se obține dacă schema terapeutică include izoniazida şi rifampicina. De regulă, cele mai bune rezultate sunt obținute atunci când se aplică următoarea metodă: se începe cu tratamentul antituberculos, ce este asociat cu tratamentul antiretroviral peste 4-8 săptămâni. La adulții HIV-infectați cu tuberculoză extrapulmonară şi/sau limfocitele CD4 < 200 $mkl^{-1}$ tratamentul antiretroviral trebuie inițiat imediat. Tratamentul antituberculos este prescris de către medicul ftiziopneumolog. În timpul primelor 2 - 4 săptămâni de tratament TB, trebuie efectuată o evaluare clinică completă în fiecare săptămână.

Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase şi antiretrovirale: rifampicina reduce nivelul seric al preparatelor antiretrovirale. Întrucât rifampicina are cea mai mare eficiență în tratamentul TB, se recomandă amânarea medicației antiretrovirale cu două luni sau până la încheierea curei cu tuberculostatice. Inhibitorii de proteaze (ritonavir, indinavir şi al.) nu se administrează paralel cu rifampicina. În cazul în care terapia cu antiretrovirale a fost începută anterior diagnosticului de tuberculoză, cele două terapii vor fi asociate, având în vedere interacțiunea dintre rifampicină şi antiretrovirale. Rifabutina poate fi ad-

ministrată în locul rifampicinei la pacienții care primesc terapia antiretrovirală cu NNRTI (inhibitori non-nucleozici de revers trascriptaza) şi/sau IP (inhibitori de proteaze).

Inițierea timpurie a tratamentului antiretroviral (în primele 2-4 săptămâni după începerea tratamentului antituberculos) poate reduce progresarea HIV-infecției, dar poate fi asociată cu o incidență destul de înaltă a efectelor secundare şi reacțiilor paradoxale (unele destul de grave pentru a determina întreruperea tratamentului antiretroviral şi antituberculos). Anularea inițierii tratamentului antiretroviral pe o durată de 4-8 săptămâni după inițierea tratamentului antituberculos creează avantajele atribuirii unei cauze specifice pentru efectul secundar al medicamentelor, reducând gravitatea reacțiilor paradoxale şi dependența pacientului.

La 1/3 din pacienții cu tuberculoză s-a constatat o agravare a stării generale după ameliorarea inițială în primele 2 săptămâni de la începerea tratamentului antiretroviral. Reacția paradoxală apare mai frecvent la pacienții cu tuberculoză diseminată, la cei cu valori CD4 mai scăzute şi la cei care au început tratamentul antiretroviral în primele 2 luni de tratament antituberculos. Această reacție apare din cauza refacerii imunității organismului ca efect al tratamentului antituberculos. IRIS (immune reconstitution inflamatory sindrom) se manifestă prin febră înaltă, apariția sau mărirea ganglionilor limfatici periferici sau mediastinali, extinderea leziunilor în SNC, extinderea procesului pe clişeul radiologic. Tratamentul adecvat al tuberculozei va reduce riscul transmiterii şi mortalitatea datorată TB.

Conform recomandărilor OMS şi UNAIDS tratamentul profilactic cu Izoniazidă 5mg/kgc administrat zilnic persoanelor HIV pozitive se va efectua numai după excluderea TB active, inclusiv prin metoda culturală. Durata tratamentului profilactic e de 6 luni şi se efectuează direct observat.

OMS recomandă vaccinarea BCG tuturor copiilor cu excepția celor care manifestă simptome clinice HIV/SIDA în țările cu o incidență înaltă a bolnavilor de tuberculoză.

Datele despre TB MDR la infectații HIV/SIDA sunt controversate. Unii autori susțin că tuberculoza mutidrogrezistentă ar fi mai frecventă la HIV pozitivi. Imunodeficiența manifestată la persoanele HIV-infectate duce la creşterea numărului de pacienți cu eşec de tratament şi la amplificarea rezistenței la preparatele antituberculoase. Pacienții HIV/SIDA au tendința de a dezvolta mai frecvent monorezistență la rifampicină (malabsorbție, diaree, interacțiune cu medicația antiretrovirală). Tratamentul TB MDR la pacienții cu HIV/SIDA se efectuează conform principiilor tratamentului TB MDR. Unicul preparat antituberculos contraindicat persoanelor co-infectate este tioacetazona. Reacțiile adverse sunt mai frecvente, mai ales cele cutanate care pot fi severe şi fatale (dermatită exfoliativă, epidermoliză necrotică).

Măsuri de reducere a apariției TB MDR la pacienți HIV pozitivi: izolarea pacienților HIV pozitivi în saloane de pacienții cu TB MDR, identificarea precoce a pacienților HIV pozitivi cu TB MDR, izolarea pacienților HIV pozitivi cu TB MDR, separarea circuitelor pacienților HIV pozitivi de cele ale pacienților cu TB, aplicarea măsurilor de reducere a transmiterii nosocomiale a TB MDR, tratamentul corect al TB sensibile la pacienți HIV pozitivi.

# 12. PROFILAXIA TUBERCULOZEI

## 12.1 VACCINAREA BCG

**Definiția** - vaccinul BCG reprezintă o suspensie de bacili tuberculoşi de tip bovin atenuați prin treceri succesive pe medii de cultură speciale (cartofi glicerinați cu adaos de bilă de bou) cu menținerea calităților imune.

A fost preparat dintr-o tulpină de *Mycobacterium bovis* de Calmette şi Guerin după 13 ani de cultivare prin treceri succesive pe acelaşi mediu (cartof glicerinat cu adaos de bilă de bou), totalizând 231 treceri. În a. 1921 s-a obținut un tip de bacil (BCG) caracterizat prin pierderea patogenității şi păstrarea puterii imunogene protectoare față de infecția virulentă. În România a fost adus de către I. Cantacuzino în a. 1925. La început vaccinul se administra în 3 prize per os. Din a. 1962 se introduce intradermal. Aceasta a contribuit la stoparea endemiei tuberculoase şi la micşorarea complicațiilor tuberculozei la copii prin blocarea infecției în sistemul limfatic. La introducerea vaccinului viu atenuat se dezvoltă o imunitate activă celulară cu o durată de 7 ani. Vaccinul BCG prezintă o pudră albă în fiole şi se dizolvă în lichid fiziologic.

Vaccinul antituberculos clasic BCG, aplicat în multe țări, reprezintă o tulpină vie atenuată de M. bovis. Majoritatea absolută a vaccinurilor utilizate în prezent aparțin unor 3 varietăți – tulpinile Pasteur, Glaxo şi Tokio. Conform datelor Institutului Internațional al OMS de vaccinuri şi seruri, o doză de vaccin BCG etalon conține de la 500 000 până la 800 000 corpuri microbiene vii.

Vaccinarea provoacă modificări în sistemul imun, care depind de un şir de factori (cantitatea subpopulațiilor de limfocite în momentul vaccinării, raportul şi funcția lor, doza vaccinului şi al.).Vaccinul BCG este al doilea vaccin care se introduce în maternitate copilului nou-născut la a 3-5-a zi de viață..

- Doza pentru vaccinare este 0,05 ml, pentru revaccinare – 0,1 ml.
- Locul introducerii este treimea superioară a brațului stâng, în locul de inserare a m. deltoid, strict intradermal.
- Unica revaccinare care se efectuează în R.Moldova este la vârsta de 7 ani.

Contraindicații:

- reacțiile anafilactice, alergice,
- copii nou-născuți suferinzi de boli acute,
- traume natale severe cu simptoamele neurologice (sindromul convulsiv),
- imunodeficitele primare,
- afecțiuni generalizate BCG manifestă la alți copii în familie,
- erupții cutanate difuze.

Vaccinarea se efectuează fără testarea tuberculinică prealabilă până la vârsta de 2 luni în cazul anulării contraindicației. După împlinirea vârstei de 2 luni vaccinarea se efectuează doar la copiii cu proba tuberculinică negativă.

Contraindicațiile la revaccinare:

- copii cu reacții pozitivă la tuberculină,
- stările acute cu febră,
- bolile cronice în perioada de acutizare,
- copii cu complicații la vaccinare,
  afecțiuni cutanate difuze

Reacțiile locale normale la introducerea vaccinului BCG:

- aspectul cojii de portocală în locul introducerii vaccinului
- la o lună se formează o papulă
- la 3 luni – o pustulă cu crustă, care cade şi
- la 1 an se formează o cicatrice –cu dimensiuni de 4-8 mm

Imunizarea BCG este însoțită de reacții nedorite şi complicații.

**Complicațiile imunizării BCG (conform clasificării OMS, 1996)**

- I categorie: leziuni cutanate locale: Limfadenita regională, Abces rece, Ulcer cutanat
- II categorie: infecția BCG persistentă şi diseminată fără sfârşit letal : Lupus eritematos, Osteita, Uveita
- III categorie: infecția BCG diseminată ;afectarea generalizată cu sfârşit letal
- IV categorie: sindromul post-BCG: Eritem nodos, Erupții cutanate, Cicatrice cheloid

Se consideră complicație a imunizării BCG ulcerația cu diametrul de peste 1 cm, adenite supurate cu afectarea ganglionilor limfatici regionali, cu un diametru mai mare de 10 mm.

Este necesar controlul ganglionilor limfatici la 3, 6 şi 12 luni.

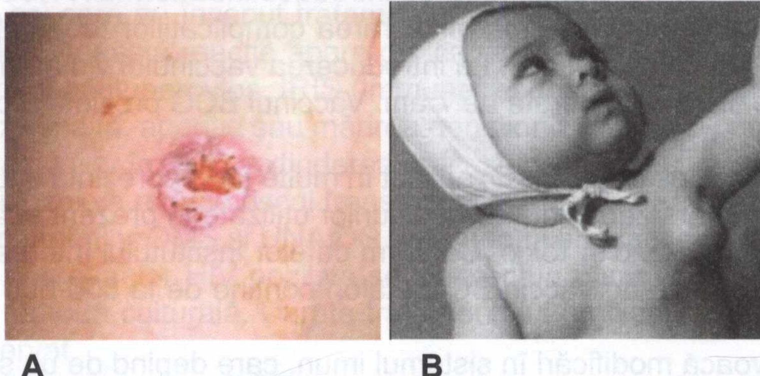



**Foto 12.1.** Complicațiile postvaccinale BCG: A – ulcer cutanat, B – limfadenită regională.

**Cauzele complicațiilor post BCG** sunt următoarele :

- reactogenitatea mărită a vaccinului,
- imunitatea scăzută a copilului,
- introducerea incorectă a vaccinului

Frecvența complicațiilor post-BCG în diferite țări diferă mult, mai cu seamă după înlocuirea unui vaccin cu cel al altor producători. În prezent, conform datelor colaboratorilor diferitor programe de imunizări, majoritatea complicațiilor post-BCG sunt în legătură cu erorile tehnice. Un grup cu risc major al dezvoltării complicațiilor îl reprezintă nou-născuții cu perioada postnatală agravată.

Imunizarea contra tuberculozei şi testele cu tuberculină sunt efectuate de personalului medical instruit care dispun de certificat de calificare.

În tratamentul limfadenitelor post-BCG în faza de infiltrație şi abcedare, chimioterapia generală se asociază cu cea locală, sub formă de aplicații de 20% soluție de Dimexid şi Rifampicină.

Tratamentul BCG-osteitei trebuie să fie complex şi include chimioterapia antituberculoasă şi tratamentul funcțional ca o etapă de bază a intervenției chirurgicale. Terapia antituberculoasă cu 3 - 4 preparate este inițiată în ziua stabilirii diagnosticului, până la intervenția chirurgicală, şi durează nu mai puțin de 10 – 12 luni (aceasta fiind cura de bază).

*Algoritmul diagnosticării BCG – osteitei:*

1. Faptul vaccinării/revaccinării BCG.
2. Perioada post-BCG până la 3 ani.
3. Lipsa datelor infectării copilului cu tuberculoză.
4. Lipsa altor localizări a infecției tuberculoase.
5. Neconcordanța evoluției maladiei cu simptoamele scunde şi schimbările pronunțate la tabloul radiologic al oaselor.
6. Examenul histologic.

## 12.2. TRATAMENTUL PROFILACTIC.

Deosebim chimioprofilaxia primară care are ca scop prevenirea infectării cu micobacterii de tuberculoză în focarul de tuberculoză şi se aplică copiilor neinfectaţi (cu proba Mantoux negativă) şi chimioprofilaxia secundară, care se indică copiilor infectaţi şi previne îmbolnăvirea de tuberculoză.

Este de asemenea indicată persoanelor din focarul de tuberculoză care au contact cu bolnavi – baciliferi, copiilor cu viraj tuberculinic, probe tuberculinice hiperergice.

Chimioprofilaxia este recomandată copiilor sub 18 ani din focarele de tuberculoză.

Metodica: este utilizată izoniazida în doză de 5 mg/kg. Copiii sunt testaţi tuberculinic (IDR Mantoux 2 UT).

Izoniazida este indicată pe un termen de 6 luni copiilor infectaţi (testul tuberculinic pozitiv). În caz că testul tuberculinic este negativ chimioprofilaxia se efectuează timp de 3 luni. Apoi testul tuberculinic se repetă şi dacă este negativ chimioprofilaxia este întreruptă, iar dacă testul tuberculinic e pozitiv, chimioprofilaxia durează încă 3 luni.

**Profilaxia sanitară** include diferite măsuri pentru asanarea focarelor de tuberculoză.

Focarul de tuberculoză reprezintă anturajul bolnavului de tuberculoză şi persoanele contact la domiciliu şi/sau la locul de muncă

Focarul de tuberculoză reprezintă locul de trai al bolnavului de tuberculoză şi persoanele care se află în contact la domiciliu şi la locul de muncă.

În dependenţă de starea epidemiologică a focarului acestea se împart în câteva grupe. La baza evaluării focarului stau următoarele criterii:

- eliminarea de MBT,
- prezenţa copiilor, adolescenţilor şi gravidelor printre contacţi;
- condiţiile sanitaro-igienice;
- respectarea de către bolnav a regimului igieno-sanitar şi a prescripţiilor medicale;
- prezenţa infecţiei HIV la bolnav

Focarele de tuberculoză:

**Focar grupa I**

a. bolnav cu eliminare de bacili confirmată plus:
- prezenţa în anturaj a copiilor şi/sau a adolescenţilor, gravidelor,
- condiţii sanitaro-igienice nesatisfăcătoare, nerespectarea regimului igieno-sanitar, nerespectarea prescripţiilor;

b. Bolnav cu coinfecţie TB evolutivă + HIV/SIDA.

**Focar grupa II**

a) bolnav cu eliminare de bacili confirmată de:
- lipsa copiilor şi/sau adolescenţilor, gravidelor
- condiţii sanitaro-igienice satisfăcătoare
- respectarea de către bolnav a regimului şi a prescripţiilor

b) bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili

c) bolnav cu tuberculoză evolutivă confirmată fără eliminare de bacili, în legătură cu contingentul periclitant

**Focar grupa III**

a) bolnavi cu tuberculoză evolutivă care nu pot fi incluşi în primele două grupe

b) tuberculoza la animale în gospodărie.

După depistarea MBT într-un interval de 24 ore se asigură informarea Centrelor de Medicina Preventivă prin îndeplinirea şi transmiterea formularului 060-e şi a îndeplinirii fişei de declaraţie urgentă 058-e în cazul depistării Cazului Nou de tuberculoză

Prima vizită în focar este efectuată de către 3 specialişti – epidemiolog, ftiziolog şi medic de familie.

***Măsurile antiepidemice în focar*** sunt următoarele:
- izolarea bolnavului prin spitalizare,
- dezinfecţia globală,
- dezinfecţia curentă,
- examinarea contacţilor,
- administrarea chimioprofilaxiei,
- abordarea ameliorării condicilor socio-economici
- educaţia sanitară

Dezinfecţia globală este efectuată de staţia epidemiologică. În caz că bolnavul este cronic şi se tratează la domiciliu dezinfecţia curentă va fi efectuată de către bolnav sau unul din membrii familiei sub controlul serviciului medicinii preventive.

Pentru asanarea focarelor de tuberculoză sunt utilizate următoarele metode de dezinfecţie:
- metoda mecanică
- metoda termică
- metoda chimică

Dezinfecţia vaselor se efectuează prin fierbere cu bicarbonat de sodiu 2,0% - 20 – 30 min.

Sputa se dezinfectează cu soluţie de cloramină 5,0% - 12 ore, soluţie de clorură de var activat – 20,0 gr. – 100,0 ml - 1 oră, soluţie de cloramină activată 2,5% - 4 ore.

Cearşafurile, lenjeria – fierbere, călcat.

Suprafeţele – cu soluţie de cloramină 5,0%, soluţie de clorură de var activată – 0,5%

**Profilaxia socială** prevede acţiunile îndreptate spre ridicarea rezistenţei nespecifice a populaţiei (alimentaţia, condiţiile la locul de trai, condiţiile la locul de muncă, regimul şi modul sănătos de viaţă, starea mediului-ambiant).

# 13. CONTROLUL INFECȚIEI TUBERCULOASE

## 13.1. CONTAGIOZITATEA

Contagiozitatea este raportată direct la numărul de bacili tuberculoşi expulzați în aer. În general pacienții suspectați de TB pulmonar sau TB al laringelui pot fi considerați contagioşi dacă:
1. Tuşesc, urmează proceduri aerosole inhalatorii sau de inducere a tusei, sunt pozitivi la microscopia directă a sputei la bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR);
2. Nu primesc tratament sau au început recent terapia antituberculoasă sau au un răspuns clinic sau bacteriologic nesemnificativ la terapie.

Bolnavii cu forme de tuberculoză sensibile la medicamente nu se consideră infecțioşi dacă:
- sunt supuşi unei terapii adecvate;
- prezintă un răspuns clinic la terapia antituberculoasă;
- au 3 frotiuri de spută la BAAR colectate în zile diferite;
- pacienții cu tuberculoză extrapulmonară sunt de obicei necontagioşi. Cu toate acestea ei pot deveni contagioşi prin eliminările cutanate sau eliminările din abcese care conțin *M.tuberculosis*.

Pacienții cu tuberculoză trebuie strict supravegheați pentru a înregistra răspunsul la terapie. Persistența contagiozității pacientului este de obicei datorată administrării neregulate a tratamentului sau rezistenței medicamentoase. Aceste posibilități trebuie luate în considerație la pacienții fără răspuns clinic pozitiv în 2-3 săptămâni. La pacienții cu rezistență medicamentoasă, contagiozitatea poate persista de la câteva săptămâni până la câteva luni. Această categorie de pacienți necesită o monitorizare minuțioasă, iar cei care se află în instituții trebuie izolați fiind verificat gradul lor de contagiozitate.

Izolarea continuă pe parcursul tratamentului este necesară pentru pacienții cu tuberculoză multirezistentă din cauză că aceşti pacienți fac eşec terapeutic mai frecvent sau din cauza acutizării stării lor, acest lucru ducând la prelungirea perioadei de contagiozitate.

**Tabelul 13.1**

**Factorii de contagiozitate şi necontagiozitate**

| Factori de contagiozitate | Factori de necontagiozitate |
|---|---|
| TB pulmonar, al laringelui | TB extrapulmonar în majoritatea cazurilor |
| Cavitate în pulmoni | Nu are cavitate în pulmoni |
| Tuse sau proceduri de inducerea tusei | Nu prezintă tuse sau nu urmează proceduri de inducerea tusei |
| Nu acoperă gura şi nasul când tuşeşte, strănută | Acoperă gura şi nasul când tuşeşte, strănută |
| Frotiu de spută pozitiv pentru BAAR | Frotiu de spută negativ pentru BAAR |
| Nu primesc tratament eficient | Primesc tratament corect >2-3 săptămâni cu efect clinic pozitiv |

Ghidurile CDC din a. 2005 pentru controlull TB în spitale şi alte instituții de sănătate publică au constituit baza pentru toate programele de control al TB în instituțiile medicale. CDC clasifică implementarea strategiei într-o ierarhie ce vizează trei abordări: controlul administrativ, controlul ingineresc, protecția respiratorie.

Programul de control al infecției

1) I nivel de control al infecției
- *Controlul Administrativ* - reduce riscul expunerii pacienților şi lucrătorilor medicali

2) II-lea nivel de control al infecției
- *Controlul Ingineresc*-prevenirea răspândirii şi reducerea concentrației nucleolilor aerozolici

3) III-lea nivel de control al infecției
- Protecția personală cu respirator - în zonele cu risc sporit de expunere

Toate programele de control al infecției trebuie periodic reevaluate pentru riscul de transmitere a infecției TB. Instituțiile medico-sanitare vor revedea periodic frecvența admiterilor de pacienți cu TB, eficiența strategiilor planului de control şi prevenire a răspândirii

infecției TB (inclusiv diagnosticarea şi izolarea tardivă TB), complianța lucrătorilor medicali cu efectuarea controlului periodic, numărul de persoane depistate TB infectate, rezultatele supravegherii personalului medical, care a fost în contact cu bolnavi TB.

## 13.2. CONTROLUL ADMINISTRATIV

Primul şi cel mai important nivel al controlului tuberculozei este preluarea măsurilor administrative pentru a reduce riscul de expunere față de persoanele care ar putea avea tuberculoză. Controlul administrativ constă din următoarele activități:

- Desemnarea unei persoane responsabile de controlul tuberculozei într-o anumită instituție;
- Efectuarea unei evaluări a gradului de risc în cadrul instituției;
- Crearea şi instituirea unui plan de monitorizare a maladiei, pentru a asigura depistarea imediată, luarea măsurilor de precauție anaerobe şi tratamentul persoanelor cu suspecție de tuberculoză sau la care aceasta a fost confirmată;
- Implementarea practicilor eficiente de lucru pentru supravegherea pacienților cu tuberculoză suspectată sau confirmată;
- Asigurarea curățeniei, sterilizării sau dezinfectării echipamentului contaminat;
- Instruirea şi educarea personalului medical referitor la tuberculoză, în special prevenirea, transmiterea şi luarea în cauză a simptoamelor tuberculozei;
- Screening-ul şi evaluarea personalului medical care este expus riscului infectării cu tuberculoză şi care ar putea fi expuşi *M.tuberculosis*;
- Aplicarea principiilor epidemiologice de prevenire a maladiei;
- Utilizarea regulilor de igienă respiratorie şi igienă a tusei;
- Colaborarea între Ministerul Sănătății şi centrele medicale locale.

În cadrul serviciilor de ftiziopneumologie, zonele cu risc pentru transmiterea infecției tuberculoase sunt prezentate în felul următor:

- Zonele cu risc foarte înalt: laboratorul de bacteriologie, serviciul de bronhologie, serviciul de radiologie, serviciile de primire a urgențelor, secțiile de TB pulmonară, secția de TB multidrogrezistentă, spațiile de colectare a sputei, sălile de chirurgie, autopsie
- Zonele cu risc înalt: secțiile de chirurgie toracică, secțiile de TB extrapulmonară, secția de terapie intensivă, serviciile de consult ambulatoriu, serviciile de fizioterapie, explorări funcționale respiratorii
- Zonele cu risc mediu: laboratorul clinic, farmacia, serviciile administrative, serviciile de întreținere.

## 13.3. CONTROLUL MEDIULUI (INGINERESC)

Al doilea nivel al ierarhiei constă în aplicarea controlului mediului (ingineresc) pentru a preveni răspândirea picăturilor infecțioase şi a reduce concentrația lor în mediul înconjurător. Controlul de bază al mediului constă în verificarea sursei de infecție utilizând sistemul local de ventilare, diluarea şi eliminarea aerului contaminat prin utilizarea ventilației sistemice, instalarea filtrelor HEPA. Controlul secundar al mediului constă în verificarea curentului de aer pentru a preveni contaminarea aerului în locarurile adiacente sursei.

Mulți experți sunt adepții altor metode inginereşti cum ar fi razele ultraviolete. Dezinfecția cu raze ultraviolete (UV) este aplicată în cazul suprafețelor netede şi aerului din încăperi, pentru completarea măsurilor de curățenie şi a dezinfecției chimice. Se vor utiliza doar lămpi destinate dezinfecției care pot fi fixe sau mobile cu tuburi de UV între 15-30 W, prevăzute să funcționeze cu sau fără intervenția omului (radiație indirectă,ecranată şi fără emisie de ozon în primul caz şi radiație directă în cazul al doilea). Tubul de UV trebuie să fie perfect curat înainte de utilizare, spațiul în care se efectuează dezinfecția trebuie supus în prealabil unei curățiri minuțioase, iar temperatura mediului trebuie să fie între 15-300C şi umiditatea de max 60%. Tubul lămpii se şterge lunar cu alcool. Durata de expunere depinde de gradientul energetic al radiației bactericide şi distanța dintre sursa de radiere şi suprafața tratată, cantitatea de energie necesară pentru distrugerea germenilor.

Pentru dezinfecția chimică trebuie utilizate dezinfectante cu spectru de acțiune bactericidă (tuberculocidă), virulicidă, fungicidă şi/sau sporicidă. Se recomandă periodic schimbarea produselor dezinfectante pentru a se evita apariția rezistenței microorganismelor.

Dispozitivele medicale, obiectele inerte contaminate vor fi supuse sterilizării standardizate prin care sunt eliminate sau distruse microorganismele, inclusiv cele aflate în stare vegetativă. Înainte de sterilizare dispozitivele medicale trebuie curățate prin metode fizice şi chimice. Dispozitivele medicale care nu pot fi sterilizate din cauza modului de proiectare sau materialul din care sunt construite vor fi supuse dezinfectării adecvate al cărei efect este bactericid, fungicid, virulicid, sporicid.

Toți pacienții suspectați de MDR TB trebuie îngrijiți izolat într-o cameră cu ventilare şi presiune negativă până când testele de laborator vor demonstra sensibilitatea micobacteriei la 3 sau mai multe dintre medicamentele antituberculoase standarde. Pacienții cu MDR TB, în special cei cu microscopie pozitivă, reprezintă o problemă infecțioasă considerabilă şi pot necesita o izolare de durată într-o cameră cu presiune negativă. Pacienții trebuie se poarte măşti chirurgicale pretutindeni, unde este posibil. Măştile sunt obiecte de unică folosință, ele trebuie legate strâns şi schimbate odată la 8 ore sau mai des (odată ce au fost scoase, chiar pentru o perioadă scurtă de timp, ele nu mai pot fi utilizate).



A B C

**Foto 13.1.** A. Masca chirurgicală. B. C. Respirator de protecție a respirației

Deplasările prin spital trebuie planificate astfel încât să minimizeze timpul şi distanța. Numărul vizitatorilor trebuie limitat, iar copiilor cu vârsta de până la 16 ani trebuie să le fie permisă vizita doar cu acordul medicului curant.

## 13.4. CONTROLUL PROTECȚIEI RESPIRATORII

Primele 2 nivele de control minimizează numărul localurilor în care ar exista posibilitatea de expunere față de *M.tuberculosis* reducând, astfel, numărul persoanelor expuse. Aceste nivele reduc de asemenea, dar nu şi elimină, riscul de expunere în unele localuri în care există posibilitatea de expunere. Din cauză că persoanele care intră în aceste localuri ar putea fi expuse *M.tuberculosis*, al 3-lea nivel al ierarhiei constă în utilizarea echipamentului protector în situații cu pericol major de expunere. Utilizarea mijloacelor de protecție respiratorie reduc riscul de expunere al personalului medical față de picăturile infecțioase eliminate în aer de un pacient cu tuberculoză. Respiratoarele trebuie se filtreze particule de la 1 până la 5 microni. Pentru personalul care lucrează cu pacienți cu MDR TB sunt recomandate măşti de protecție a respirației prevăzute cu filtre de aer pentru particule, cu eficiență ridicată (HEPA). Un filtru HEPA are o eficiență de cel puțin 99,97% în îndepărtarea particulelor cu un diametru de 0,3 micrometri. Sunt recomandate respiratoarele N95 (standard american) sau FFP2 (standard CE). Personalul va fi instruit periodic asupra procedurii de folosire a respiratorului şi va fi supus testului de adaptare (test calitativ, bazat pe identificarea gustului amar al bitrexului).

Pentru a reduce riscul de expunere trebuie luate următoarele măsuri :

- Implementarea unui program de protecție respiratorie,
- Instruirea personalului medical referitor la protecția respiratorie,
- Instruirea pacienților referitor la igiena respiratorie şi igiena tusei.

# 14. ORGANIZAREA CONTROLULUI TUBERCULOZEI. PROGRAMUL NAȚIONAL DE CONTROL A TUBERCULOZEI

## 14.1. STRATEGIA OMS ÎN CONTROLUL TUBERCULOZEI (DOTS)

DOTS constituie cea mai eficientă strategie disponibilă pentru controlul TB şi este implementată în peste 180 țări ale lumii. Fiind implementată pe scară globală începând din 1995, 10 milioane pacienți infecțioşi au fost tratați cu succes prin programe DOTS.

Strategia DOTS, recomandată de OMS, este o combinație de activități tehnice şi manageriale care asigură disponibilitatea unei rețele de diagnostic şi tratament accesibilă populației. Această strategie contribuie la diminuarea transmiterii infecției şi prevenirea dezvoltării TB rezistente, al cărei tratament este foarte costisitor şi care este, de multe ori, fatal.

DOTS, recomandată de OMS constituie cea mai efectivă strategie de control a TB:

- DOTS + se obține o rată de vindecare până la 95%
- DOTS + previne apariția cazurilor noi de infectare prin tratamentul pacienților infecțioşi
- DOTS - previne dezvoltarea tuberculozei multidrogrezistente
- Banca Mondiala apreciază DOTS ca una dintre cele mai cost-efective intervenții de sănătate.

Componentele Strategiei OMS pentru Controlul TB

1. Implicarea Guvernului în susținerea activităților de control al TB la nivel național şi regional.
2. Depistarea cazurilor TB infecțioase prin microscopia sputei în rândul pacienților simptomatici
3. Un regim de tratament de scurtă durată standardizat cu o durată medie de 6-8 luni care asigură un management potrivit al cazului pentru toți pacienții cu TB. Acest regim include observarea directă a tratamentului şi servicii de sprijin social.
4. Furnizarea continuă a medicamentelor esențiale de bună calitate pentru TB.
5. Un sistem standardizat de înregistrare şi raportare bazat pe analiza de cohortă trimestrială, care permite analizarea rezultatelor tratamentului pentru fiecare pacient şi a programului de control al TB în general.

Aceste componente reprezintă măsurile minime necesare controlului TB. Țările cu o morbiditate înaltă a TB pot implementa această strategie recomandată ca fiind esențială în stabilirea propriilor programe naționale de control al TB, care să țină cont de resursele şi circumstanțele locale.

DOTS constituie strategia de control a tuberculozei în Republica Moldova. În 2001 Guvernul Republicii Moldova a adoptat Programul Național de Control al Tuberculozei ceea ce a constituit reorientarea asistenței acordate bolnavilor de TB către principiile OMS. În scopul realizării Programului Național de control al tuberculozei a fost elaborat Ordinul Ministerului Sănătății nr. 180 din 10.08.2001 „Cu privire la implementarea Programului Național de control al tuberculozei în Republica Moldova pentru anii 2001-2005", care prevedea mecanismul de îndeplinire a măsurilor principale, atât la nivel național, cât şi la nivel teritorial şi local.

În scopul stabilizării situației epidemice a tuberculozei în Republica Moldova şi reducerii răspândirii infecției în societate şi luând în considerație importanța impactului medico-social al afecțiunii a fost a elaborat noul PNCT. Programul Național de Control şi Profilaxie a Tuberculozei (PNCPT) pentru anii 2006 – 2010, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. Nr.1409 din 30.12.2005 (Monitorul Oficial al R.Moldova nr.16-19/87

din 27.01.2006), are drept scop stabilizarea situaţiei epidemice a tuberculozei în ţară pe parcursul următorilor ani, cu ameliorarea acesteia către anul 2010 şi reducerea indicilor incidenţei şi mortalităţii prin atingerea următoarelor obiective:

**Obiectivele Programului Naţional:**

- Depistarea a 70% din bolnavii eliminatori de bacili prin examinarea simptomaticilor la adresare cu microscopia sputei la BAAR.
- Vindecarea a 85% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară microscopic pozitive în momentul precizării diagnosticului.

Pentru atingerea obiectivelor preconizate în noul program se vor realiza un şir de strategii prioritare identificate şi incluse în Program:

- implementarea măsurilor de asistenţă medicală pentru pacienţii cu forme de tuberculoză rezistentă;
- controlul co-infecţiei TB/HIV/SIDA;
- controlul infecţiei tuberculoase;
- susţinerea socială a bolnavilor de tuberculoză

Sistemul de control al TB urmează o structură situată la câteva nivele care cuprind nivelul naţional, nivelul raional şi nivelul local. Funcţiile, rolurile şi responsabilităţile fiecărui nivel pot varia în funcţie de structura serviciilor de sănătate deja existente, reflectând atât populaţia cât şi resursele sale. Aceste funcţii reflectă rolurile operaţionale ale controlului TB şi defineşte responsabilităţile diverşilor profesionişti aflaţi la fiecare nivel al structurii controlului TB:

- **nivelul central** – Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc". Coordonarea programului este efectuată de coordonatorul Principal al PNCT
- **nivelul raional/municipal** este reprezentat de Secţiile Teritoriale de Ftiziopneumologie
- **nivelul primar** este reprezentat de către Centrele medicilor de familie şi este unul din cele mai importante

Bolnavii depistaţi sunt la evidenţă în fişierul de dispensar al bolnavilor de tuberculoză. Fişierul de dispensarizate este destinat supravegherii continue şi are un caracter dinamic.

Fişierul de dispensarizate se împarte în:

- fişierul activ
- fişierul de supraveghere
- fişierul pasiv

**Fişierul activ** este destinat urmăririi bolnavilor cu forme evolutive de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară şi se împarte în următoarele subgrupe.

**Fişierul de supraveghere** include bolnavii cu calificativul "vindecat" sau "tratament încheiat". În caz de recădere (recidivă) a procesului tuberculos pacienţii se vor înregistra în grupele 1 "A" şi "E". Durata supravegherii este de 12 luni.

**Fişierul pasiv** este arhiva cabinetului de ftiziopulmonologie pentru bolnavii vindecaţi.
La apariţia recidivelor sunt reînregistraţi pentru evidenţă în grupa 1 "A" sau 1 "E". Aceste persoane sunt incluse în grupele cu risc sporit de îmbolnăvire şi sunt supuşi controlului activ anual. În caz de reactivare a procesului tuberculos (recidivă) ei sunt reîntorşi la tratament în categoria II DOTS.

## 14.2. FUNCŢIILE ŞI RESPONSABILITATEA MEDICILOR DE FAMILIE (AMP – ASISTENŢEI MEDICALE PRIMARE):

- Identificarea suspecţilor de tuberculoză din rândul „simptomaticilor" şi îndreptarea lor către serviciul ftiziopneumologic;
- Îndeplinirea anchetelor epidemiologice şi asanarea focarelor de tuberculoză (examinarea contacţilor, efectuarea dezinfecţiei, chimioprofilaxiei);
- Efectuarea tratamentului antituberculos în faza de continuare, în categoria III şi la faza intensivă, asigurând administrarea strict supravegheată a preparatelor;
- Depistarea cazurilor cu întrerupere (abandon) în tratament şi reîntoarcerea imediată a pacientului;
  - Monitorizarea tratamentului în faza de continuare şi cea intensivă la necesitate;
  - Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire şi examinarea activă a lor;
  - Examinarea activă a contingentelor periclitante;
  - Efectuarea profilaxiei specifice la copii;
  - Educaţia sanitară a bolnavilor de tuberculoză şi a familiilor acestora cât şi întregii populaţii din teritoriu, implicând în aceste acţiuni comunitatea şi autorităţile publice locale.

Integrarea serviciilor de ftiziopneumologie cu medicina primară şi medicina preventivă, susţinută de administraţia publică locală şi de întreaga societate este cheia succesului unui Program Naţional de Control al tuberculozei. Acesta va contribui la depistarea precoce a bolnavilor de tuberculoză, la tratamentul corect şi strict supravegheat, la micşorarea rezervoarelor de infecţie tuberculoasă, a dezvoltării formelor rezistente de tuberculoză, iar ca rezultat la scăderea tuturor indicilor epideometrici din ţară.

# BIBLIOGRAFIE


1. Abou- Zeid Christiane, 1997. Induction of a type 1 immune response to a recombinant antigen from M. tuberculosis expressed in M. vaccae. Infect. Immun. 65(5): 1856-1862
2. Amicosante M., 1995. Evaluation of a novel tuberculosis complex-specific 34 kDa protein in the serological diagnosis of tuberculosis. European Respiratory Journal. 1995. 8: 2008
3. Anastasatu. Pneumoftiziologie clinică. Bucureşti, 1981
4. Andersen P., 1991. Proteins released from M.tuberculosis during growth. Infection and Immunity. 59(6):1905
5. Andersen P., 1994. Effective vaccination of mice against M. tuberculosis infection with a soluble mixture of secreted mycobacterial proteins. Infect. Immun., 62(6): 2536-2544
6. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. The WHO/ IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance,1999–2002. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/ TB/2004.343)
7. Barcan Florin. Diagnosticul diferenţial în patologia organelor toracice. Bucureşti, 1981
8. Bastian I, Portaels F, eds. Multidrug-resistant tuberculosis. London, Kluwer Academic Publishers, 2000
9. Beckman EM, 1994. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta+ T cells.Nature, 372 (6507): 691-694
10. Beckman EM, 1996. CD1c restricts responses of mycobacteria-specific T cells. Evidence forantigen presentation by a second member of the human CD1 family. 1996, J Immunol 157 (7):2795-803
11. Berman, JS. 1996. Chemotactic activity of mycobacterial lipoarabinomannans for humanblood T lymphocytes in vitro. Journal of Immunology. 156(10):3825
12. Boesen H., 1995.Human T-cell responses to secreted antigen fractions of M.tuberculosis.Infection and Immunity. 63(4): 1491
13. Bonato V.L, 1998. Identification and characterization of protective T-cells in hsp 65 DNA- vaccinated and M. tuberculosis- infected mice. Infect. Immun. 66(1): 169-175
14. Boom W.H., 1992. Role of the mononuclear phagocyte as antigen-presenting cell for human gamma delta T cells activated by live M.tuberculosis. Infect.Immun. 60 :3480-3488
15. Boom WH., 1996. The role of T-cell subsets in Mycobacterium tuberculosis infection. Infect Agents Dis 5 (2): 73-81
16. Botnaru V. Semiologia radiologică a toracelui. Chişinău, 2005
17. Brandt L., 1996. Key epitopes on the ESAT-6 antigen recognized in mice during the recall of protective immunityto M. tuberculosis. J.Immunol 1996 ; 157 : 3527- 3533
18. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis în health-care facilities, 1994, MMWR 1994; 43
19. Chambers M.A., 1997. Differential responses to challenge with live and dead M. bovis bacillus Calmette-Guerin. J. Immunol. 1997, 158: 1742-1748
20. Chan J.,1991. Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence ofM.tuberculosis in macrophages. Infection and Immunity. 59: 1755
21. Cooper A.M., 2000. Transient Loss of Resistance to Pulmonary Tuberculosis p47phox/Mice. Infect. Immun.68: 1231-1234.
22. Core Curriculum on tuberculosis. What a clinition should know. Fourth edition, 2000. SU Deparment of Health&Human Services CDC Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Divion f Tuberculosis elimination
23. Covalenco I. Ftiziologie. Chişinău, 1993
24. Crofton J. Clinical tuberculosis. Ed. Nacmilian, 1992
25. Crowle A., 1991. Evidence that vesicles containing living, virulent M.tuberculosis or M.avium in cultured human macrophages are not acidic. Journal of Immunology. 59(5): 1823
26. Curriculum „Controlul tuberculozei la nivelul asistenţei medicale primare". Ediţia 3. Chişinău, 2007
27. Daniel TM., 2000. Immunology of tubeculosis din Tuberculosis, vol.144, edited by L.B. Reichman : 187-214).
28. Dannenberg, AM. 1994. Roles of cytotoxic delayed-type hpersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunobiology. 191(4-5):461
29. Daugelat S., 1995. Influence of mouse strain and vaccine viability on T-cell responses induced by M. bovis bacillus Calmette- Guerin. Infect Immun., 63(5): 2033-2040
30. Denis O., 1997. Induction of cytotoxic T-cell responses against culture filtrate antigens in M.bovis bacillus Calmette-Guerin- infected mice. Infect. Immun, 65(2): 676-684
31. D'Souza CD., 1997. An anti-inflammatory role for gamma delta T lymphocytes in acquired immunity toMycobacterium tuberculosis. J Immunol, 158 (3): 1217-21
32. Dunn P.,1995. Virulence ranking of some M.tuberculosis and M.bovis strain according to their ability to multiply in the lungs, induce lung pathology and cause mortality in mice. Infection and Immunity. 63:3428

33. Ehlers S.,1994.. Progress in TB research: Robert Koch's dilemma revisited. Immunology Today. 15: 1
34. Elhay M.J.,1998. Delayed -type hypersensitivity response to ESAT-6 and MPT64 from M.tuberculosis in the guinea pig.Infect.and Immun.66(7) :3454-3456
35. Fine P.E.M., 1998. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g.BCG) vaccines. Vaccine, 16(20): 1923-1928
36. Fiordalisi M.N., 1998. Active and passive immunization, din Microbiology and microbial infections, ed. by Topley and Wilson, vol. 3, 1998: 107-119
37. Flyn J.L., 1992. Major MHC I-restricted T cells are required for resistance to M.tuberculosis infection. Proc Natl Acad Sci USA.89 : 12013-12017
38. Flynn J.A., 1998. Effects of aminoguanidine on latent murine tuberculosis. J. Immunol.160 :1796-1803
39. Flynn J.L., 2001. Tuberculosis: latency and reactivation. Infect. Immun. 69(7): 4195-4201
40. Flynn J.L., 2001.Immunology of tuberculosis. Annu.Rev. Immunol. 19:93-129
41. Freiden T. Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment and Monitoring-Questions and Answers, 2nd ed. (WHO /HTM/TB/2004.334)
42. Friedland, JS. 1993. Phagocitosis of M.tuberculosis or particulate stimuli by human monocytic cells induces equivalent moncyte chemotactic protein-1 gene expression. Cytokine. 5(2):150
43. Fulton SA., 1996. Interleukin-12 production by human monocytes infected with M.tuberculosis: role of phagocytosis. Infection and Immunity, 64(7): 2523-31
44. Ghidul pentru diagnosticul şi tratamentul tuberculozei la copii. Institutul Naţional de cercetare –dezvoltare în sănătate. Bucureşti, 2006
45. Gomez M., 2000. Identification of secreted proteins of Mycobacterium tuberculosis by a bioinformatic approach. Infection and Immunity, 68(4): 2323- 2327
46. Grange J.M., 1990. The mycobacteria, din Principles of bacteriology, virology and immunity.ed by Topley and Wilson, vol. 2: 73-103
47. Grange J.M., 1998, The Mycobacteria, din Microbiology and microbial infections, Topley and Wilson, vol.2
48. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva, 2006
49. Harboe M.,1996. Evidence for occurence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG.Infection &Immunity. 64(1):16
50. Harth G., 1997. High level heterologous expression and secretion in rapidly growing nonpathogenic mycobacteria of four major M. tuberculosis extracellular proteins considered to be leading vaccine candidates and drug targets, Infect. Immun, 65(6): 2321-2328
51. Havlir D.V.,1991. Human immune response to M.tuberculosis antigens. Infect. Immun. 59 :665-670
52. Hingley - Wilson, 2000, The immunobiology of the mycobacterial infected macrophage, Mod.Asp. Immunobiol. 1(3), 96- 101
53. Hoft D.F, 1998. BCG vaccination enhances human уд T cell responsiveness to mycobacteria suggestive of a memory-like phenotype. J. Immunol. 161(2): 1045-1054
54. Horwitz M.A., 1995. Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of M. tuberculosis. Proc Natl Acad Sci USA, 92(5): 1530-1534
55. http://medarticle.moslek.ru/articles/42433.htm
56. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. A Tuberculosis Guide for Specialist Physician., Paris, 2004
57. Kaufmann S.H., 1993, Immunity to intracellular bacteria, in Fundamental immunology, Ed. By WE. Paul, Raven Press,: 1252-1287
58. Kithiganahalli N.B., 1995. Alveolar macrophages as accessory cells for human y/5 T cells activated by Mycobacterium tuberculosis., 154 (11): 5959-68
59. Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
60. Lalvani A., 1998. Human cytolitic and IFN-ysecreting CD8+ LT specific for M. tuberculosis.Proc Natl Acad Sci USA, 95(1): 270-275
61. Laochumroonvorapong, P. 1996. H2O2 induces monocyte apoptosis and reduces viability of M.avium-M.intracellulare. Infection and Immuniy.64: 452
62. Li B., 1996. Disease-specific changes in gammadelta T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis. J Immunol, 157 (9): 4222-29
63. Liliana Padureanu, Carmen Cozmei, Adriana Sorete–Arbore, Doina Gramada, Silvia Arama, Traian Mihaescu, Eugen Carasevici. //Flow-cytometric analysis of specific-proliferation in tuberculosis using the CFSE dye dilution. Technique. The Journal of preventive medicine. 2003; 11 (1): 67-74
64. Liliana Padureanu, Carmen Cozmei, E. Carasevici. Imunopatologia infecţiei tuberculoase. Laboratorul de Imunologie si Genetica - Spitalul Universitar "Sf. Spiridon", Iaşi Disciplina de Imunologie - Facultatea de Medicină, UMF Iaşi Institutul de Sănătate Publică, Iaşi. 2003
65. Lin Y.,1996. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. Infection and Immunity, 64(4): 1351-6

66. Lyons J., 1990. Expression of M. tuberculosis and M. leprae protein by Vaccinia virus. Infect. Immun, 58(12): 4089-4098
67. Management of tuberculosis: training for health facility staff [modules a–k]. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/2003.314a–314k).
68. Managementul cazurilor de tuberculoză multidrog rezistentă (TB MDR)./ Implementarea Strategiei DOTS de control al tuberculozei în România. România, 2005
69. Mazzaccaro RJ, 1996. Major histocompatibility class I presentation of soluble antigen facilitated by Mycobacterium tuberculosis infection. Proc Natl Acad Sci U S A, 93 (21):11786-791
70. McDonough K.A., 1993. Pathogenesis of tuberculosis: interactions of M.tuberculosis within macrophages. Infection and Immunity. 61: 2763
71. Mendez-Samperio P., 1995. Specificity of T cells in human resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. Cellular Immunology. 162(2): 194
72. Mihăescu Traian. Pneumoftiziologie, Edit DAN, Iaşi, 1999
73. Munk ME., 1996. Functions of T-cell subsets and cytokines in mycobacterial infections. Eur Respir J Suppl. 20: 668-75
74. Mustafa A.S., 1998. Comparison of' antigen-specific T-cell responses of tuberculosis pacient using complex or single antigens of M.tuberculosis. Scand.J.Immunol. 48(5):535-543
75. Nadia Ait-Khaled and Donald A. Enarson. Tuberculosis. A Manual for Medical Students. WHO, Geneva, 2003
76. Oettinger T., 1995 Mapping of the delayed-type hypersensitivity-inducing epitope of secreted protein MMMPT64 from M.tuberculosis. Infect.Immun. 63(12) :4613-4618
77. Ordin №180 din 08.05.2007. "Cu privire la optimizarea activităţilor de control şi profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova"
78. Orme IM., 1993. T cell response to Mycobacterium tuberculosis, J Infect Dis., 167 (6): 1481-97
79. Pal P.G., 1992. Immunization with extracellular proteins of M. tuberculosis induces cell-mediated immune responses and substantial protective immunity in a guinea pig model of pulmonary tuberculosis. Infect. Immun., 60(11): 4781-4792
80. Panghea P., Bercea O. Tuberculoza: diagnostic, tratament, profilaxie. Editura Muntenia, 1996
81. Pechhold K., 1994. Primary action of V gamma9-expressing gamma delta T cells by M.tuberculosis Requirement for Th1 type CD4 T cell help and inhibition by IL-10. J.immunol. 152:4984-4992
82. Porcelli S, 1992. CD1b restricts the response of human CD4-8- T lymphocytes to a microbial antigen. Nature, 360 (6404): 593-97
83. Programul Naţional de control şi profilaxie a tuberculozei pentru anii 2006-2010
84. Ravn P., 1994. Non-MHC restricted cytotoxic activity of blood mononuclear cells stimulated with secreted mycobacterial proteins and other mycobacterial antigens. Infect. Immun., 62(12): 5305-5311
85. Ravn P., 1997. Non-MHC restricted cytotoxic activity of blood mononuclear cells stimulated with secreted mycobacterial proteins and other mycobacterial antigens. Infect. Immun., 62(12): 5305-5311
86. Rieder HL. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
87. Roche PW., 1996. Human T-cell epitopes on the Mycobacterium tuberculosis secreted protein MPT64. Scandinavian Journal of Immunology. 43(6): 662
88. Sada E.D, 1991. Purification and characterization of the 30 000 Da native antigen of M.tuberculosis and characterization of six monoclonal antibodies reactive with a major epitope of this antigen. J. Lab. Clin. Med 118 : 589-598
89. Schmidt S., 2000. A short history of tuberculosis. Mod. Asp. Immunobiol. 1(3): 95
90. Shijubo, N. 1994. Intercellular adhesion molecule 1 antigen in tuberculosis. Kekkaku. 69(7):471
91. Sieling PA, 1995. CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. Science, 269 (5221): 227-30
92. Sorensen A., 1995. Purification and characterisation of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by M.tuberculosis. Infection & Immunity. 63(5):1710
93. Tan J.S.,1997 Human alveolar T lymphocytes responses to M.tuberculosis antigens : role for CD4+ and CD8+ cytotoxic Tcells and relative resistance of alveolar macrophages to lysis. J.Immunol.159 :290-297
94. TB/HIV: a clinical manual. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB /2004.329).
95. The PIH guide to medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
96. Thomssen H, 1995. Human CD4-CD8- alpha beta + T-cell receptor T cells recognize different mycobacteria strains in the context of CD1b., Immunology 85 (1): 33-40
97. Tighe Helen, 1998. Gene vaccination: plasmid DNA is more than just a blueprint, Immunol. Today, 19(2): 89-97

98. Toossi Z., 1995. Enhanced production of TGF-fl by blood monocytes from patients with active tuberculosis and presence of TGF-f5 in tuberculous granulomatous lung lesions. J.Immunol 154 :465-473
99. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
100. Tsukaguchi K, 1995. CD4+ alpha beta T cell and gamma delta T cell responses toMycobacterium tuberculosis. Similarities and differences in Ag recognition, cytotoxic effector function, and cytokine production. J.Immunol. 154 (4): 1780-96
101. van Pinxteren L.A., 2000. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 si CFP10. Clinical and diagnostic laboratory immunology 7(2) :155-160
102. Vordermeier H.M., 1991. Identification of a T-cell stimulatory peptides from the 38-kDa protein of M.tuberculosis" J.Immunol. 147:1023
103. Vordermeier HM., 1995. T-cell recognition of mycobacterial antigens. Eur Respir J Suppl., 20:657-67
104. Wang C-H.,1998. Increased exhaled NO in active pulmonary tuberculosis due to inducible NOS upreglation in alveolar macrophages. Eur. Resp.J 11 :809-815
105. Weshch D., 1996. Mycobacteria-reactive gamma delta T cells in HIV-infected individuals:lack of Vgamma 9 cell responsiveness is due to deficiency of antigen-specific CD4 T helpertype 1 cells. Eur. J. Immunol., 26: 557-62
106. WHO Regional Office for Europe and International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. Infections and infectious diseases: A manual fornurses and midwives in the WHO European Region. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2001. (EURO/01/5019329).
107. WHO Regional Office for Europe. TB Manual-National Tuberculosis Programme Guidelines. Warsaw, World Health Organization Regional Officefor Europe, 2001. (EUR/01/5017620).
108. World Health Organization. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings. Geneva, World Health Organization, 1999. (WHO/CDS/TB/99.269).
109. World Health Organization. Managing TB at the Raion Level, Training Modules 1-14. World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2002.310).
110. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Geneva, World Healtyh Organization, 2003. (WHO/CDC/TB/2003.313)
111. Zamora C.D., Pop Monica. Ftiziologie. Manual. Cluj-Napoca, 2003
112. Zhu X., 1997 Functions and specificity of T cells following nucleic acid vaccination of mice against M.tuberculosis infection. J. Immunol., 158: 5921-5926
113. Елисеев О.М. Справочник по оказанию скорой и неотложной помощи. Симптомы, синдромы и меры оказания неотложной помощи.
114. Перельман М.И. Туберкулез. Москва, 1999
115. Рабинович А.М., Харчева К.А. Дифференциальная диагностика туберкулеза легкихю. Медицинаб 1969
116. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. Москваб 1976
117. Семенов В. М. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких. http://xray.nm.ru/book/tub/tub.html
118. Струков А.И., Соловьева И.Л. Морфология туберкулеза в современных условиях. Москва, 1986
119. Фирсова В.А. Туберкулез органов дыхания у детей.
120. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. Санкт-Петербург, 1999

Anexa 1

## FIŞIERUL ACTIV

| | Componenţa | Tratamentul | Durata evidenţei | EFICACITATEA DISPENSARIZĂRII |
|---|---|---|---|---|
| I-A | Cuprinde bolnavii depistaţi în anul curent cu tuberculoză a organelor respiratorii: cazuri noi şi recidive. | Standardizat conform categoriei | 6-8 luni | Identificarea rezultatelor terapeutice: bolnavii cu calificativul "vindecat"sau "tratament încheiat" se transferă în fişierul de supraveghere; bolnavii cu calificativul "eşec terapeutic", "abandon" se transferă în grupa I B pentru retratament. |
| I-B | Cuprinde bolnavii din grupa I A cu eşec terapeutic sau abandon pentru retratament. | Standardizat conform categoriei II | 8-9 luni | Identificarea rezultatelor terapeutice: bolnavii cu calificativul "vindecat" sau "tratament incheiat" se transferă în fişierul de supraveghere; bolnavii cu calificativul "eşec terapeutic" după retratament se transferă în grupa I C. |
| I- C | Cuprinde bolnavii din grupa I B cu eşec terapeutic pentru tratament cu preparate din grupa de rezervă sau pentru terapia simptomatică sau de susţinere. | După schemele individuale cu utilizarea prepar atelor din grupa de rezervă. | 18-24 luni sau permanent | Identificarea rezultatelor terapeutice: bolnavii cu calificativul "vindecat", "tratament încheiat" se transferă în fişierul de supraveghere; bolnavii cu "eşec terapeutic" după tratamentul cu preparatele de rezervă rămân la evidenţă în grupă, permanent etichetaţi caz "cronic". |
| I- E | Cuprinde toţi bolnavii cu tuberculoză extrarespiratorie şi se împart în 2 subgrupe:<br><br>E I –cuprinde toţi bolnavii cazuri noi şi recidive.<br><br>E 2 - cuprinde bolnavii cu "abandon" sau progresare din sub grupa E I pentru re-tratament şi bolnavii etichetaţi caz "cronic". | Standardizat<br><br>Standartizat conform categoriei II. Bolnavii etichetaţi "cronici" tratament simptomatic sau de susţinere. | 6-8 luni<br><br>8-9 luni sau permanent. | Identificarea rezultatelor terapeutice: bolnavii cu calificativul "tratament încheiat" şi faza de stabilizare se transferă în fişierul de supraveghere; bolnavii cu "abandon" sau progresare se transferă în sub grupa E 2 pentru retratament. Identificarea rezultatelor terapeutice: bolnavii cu calificativul "tratament încheiat" şi faza de stabilizare se transferă în fişierul de supraveghere; bolnavii cu "abandon" sau progresare rămân în evidenţă în subgrupa dată permanent şi sunt etichetaţi "cronici". |

# SCHEMA EXAMINĂRII PACIENTULUI CU SIMPTOAME DE TUBERCULOZĂ

SUSPECŢIE LA TUBERCULOZĂ

MICROSCOPIA p.depistarea BAAR

BAAR +++, ++, -

BAAR 1+, abs-, abs -

BAAR - - -

EXAMEN RADIOLOGIC

ANTIBIOTIC SPECTRU LARG

DA, TBC

LIPSГ EFECT TRATAMENT

EFECT TRATAMENT

MICROSCOPIE REPETATĂ

14 zile

BAAR+++ ++.. +

BAAR - - -

EXAMEN RADIOLOGIC

DA, TBC

TBC ABC

TRATAMENT FORMA BACILARГ TBC

TRATAMENT FORMA ABACILARГ TBC

ALT DIAGNOSTIC

Anexa 3

## Dozele preparatelor antituberculoase utilizate în tratamentul TB MDR în dependență de masa corporală

| Preparat | Indicații | < 33 kg | 33-50 kg | 51-60 kg | > 60 kg |
|---|---|---|---|---|---|
| H | PO 1 priză<br>PO 3/săpt | 4-6 mg/kgc<br>8-12 mg/kgc | 200-300 mg<br>450-600 mg | 300 mg<br>600 mg | 300 mg<br>600 mg |
| R | PO OP | 10-20 mg/kgc | 450-600 mg | 600 mg | 600 mg |
| E | PO OP | 25 mg/kgc | 800-1200 mg | 1,2-1,6 g | 1,6-2,0 g |
| Z | PO OP | 30-40 mg/kgc | 1,0-1,75 g | 1,75-2,0 g | 2,0-2,5 g |
| AG, Cm | IM OP | 15-20 mg/kgc | 500-750 mg | 1000 mg | 1000 mg |
| Cfx | PO 2P | 20-30 mg/kgc | 1500 mg | 1500 mg | 1500 mg |
| Ofx | PO 2P | 800mg | 800mg | 800 mg | 800-1000 mg |
| Lfx | PO 1P | 750 mg | 750 mg | 750 mg | 750-1000 mg |
| Mfx | PO 1P | 400 mg | 400 mg | 400 mg | 400 mg |
| Gfx | PO 1P | 400 mg | 400 mg | 400 mg | 400 mg |
| Eto, Pto | PO 1P | 15-20 mg/kgc | 500 mg | 750 mg | 750-1000 mg |
| Cs | PO 1P | 15 mg/kgc | 500 mg | 750 mg | 750-1000 mg |
| PAS | PO 2P | 150 mg/kgc | 8 g | 8 g | 8 g |
| CFZ | PO 1P | 3-5 mg/kgc | 200-300 mg | 200-300 mg | 200-300 mg |
| Amx/Clv | PO 2P | 45 mg/kgc | 2 g | 2 g | 2 g |
| Clr | PO 2P | 15 mg/kgc | 1000 mg | 1000 mg | 1000 mg |
| Rfb | PO 1P | 5mg/kgc | 200-300 mg | 300 mg | 300 mg |
| Th | PO 1P | 150 mg | 150 mg | 150 mg | 150 mg |
| PO - per os, IM – intramuscular, 1P – o priză, 2P – 2 prize | | | | | |

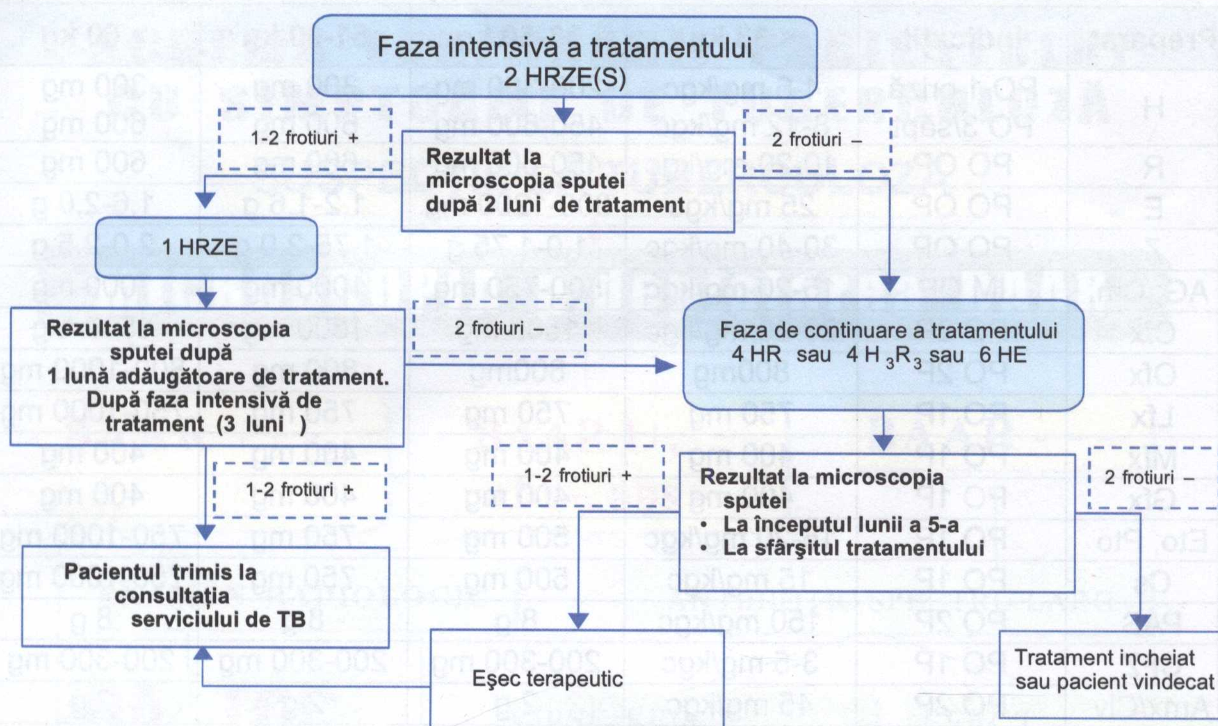
Anexa 4

## Forme de prezentare, doze zilnice, caracteristicile de bază ale preparatelor antituberculoase

| Medicamentul | Doza zilnică (mg) | | Forma de prezentare | Acceptabilitatea | Toleranța | Toxicitatea |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | min | max | | | | |
| Aminoglicozide | | | | | | |
| a. Streptomicina | 750 | 1000 | Fiole 1 g | Injecții | Moderată | Medie |
| b. Kanamicina | 750 | 1000 | Fiole 1 g | Injecții dureroase | Slabă | Medie |
| c. Amikacina | 750 | 1000 | Fiole 1 g | Injecții | Slabă | Medie |
| d. Capreomicina | 750 | 1000 | Fiole 1 g | Injecții dureroase | Moderată | |
| Tioamide | | | | | | |
| a. Etionamida | 500 | 750 | Tb 250 mg | Bună | Moderată | Medie |
| b. Protionamida | 500 | 750 | Tb 250 mg | Bună | Moderată | Medie |
| Pirazinamida | 1200 | 1600 | Tb 500 mg | Bună | Moderată | Medie |
| Ofloxacină | 600 | 800 | Tb 200 mg | Bună | Bună | Joasă |
| Etambutol | 1000 | 1200 | Tb 400 mg/ cps 250 mg | Bună | Bună | Joasă |
| Cicloserină | 500 | 750 | Tb 250 mg | Bună | Moderată | Înaltă |
| PAS | 10 g | 12 g | Tb 500 mg | Redusă (gust neplăcut) | Slabă | Joasă |

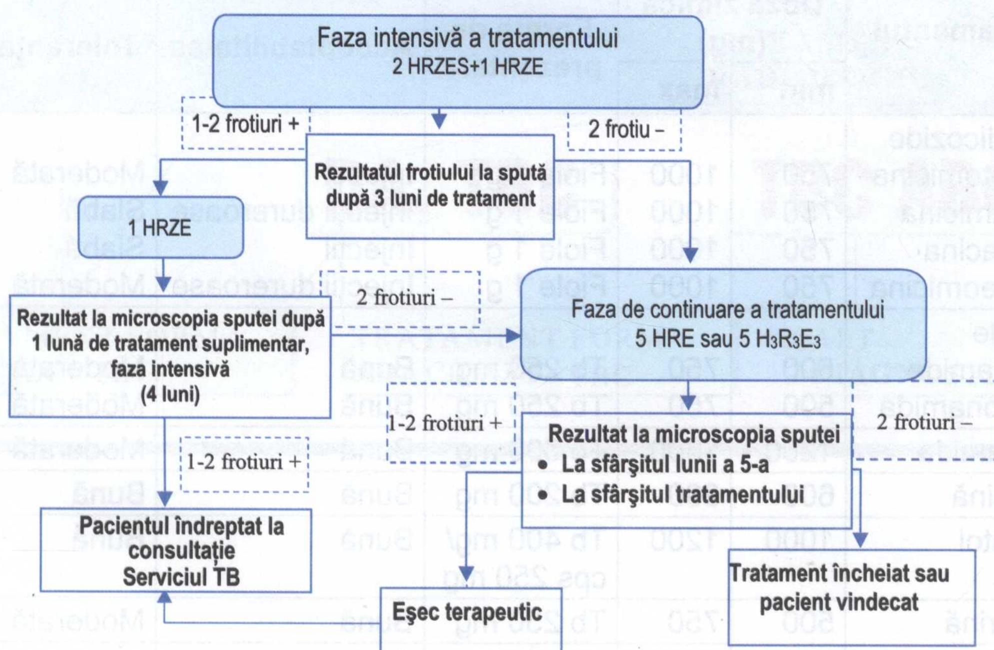
Anexa 5

## ALGORITM PENTRU SUPRAVEGHEREA TRATAMENTULUI CATEGORIA I




Anexa 6

## ALGORITM PENTRU SUPRAVEGHEREA TRATAMENTULUI CATEGORIA II



## Rezistența încrucişată a preparatelor antituberculoase

| Preparat 1 | Preparat 2 | Caracteristica rezistenței încrucişată |
|---|---|---|
| S | Km | Joasă |
| S | Cm | Joasă |
| Km | Amk | Înaltă |
| Km | Cm | Variabilă |
| Cfx | Ofx | Variabilă (>50 %) |
| Cfx | Lfx | Variabilă (>47,5 %) |
| Cfx | Gfx, Mfx | Joasă |
| H | T | Sunt date |
| H | Eth | Sunt date despre 86% între tulpini cu rezistență la H |
| T | Eth | Variabilă (29-79%) Majoritatea > 68% |
| T | PAS | Joasă |
| R | Rfb | Înaltă 82-94% |

## Preparate antituberculoase, linia II

| Medicament | Ruta de administrare | Doza zilnică (doza maximală) | Reacții adverse |
|---|---|---|---|
| Capreomicină | IM sau IV | 15-30 mg/kg (1g) | Toxicitate<br>Auditivă<br>Vestibulară<br>Renală |
| Kanamicină | IM sau IV | 15-30 mg/kg (1g) | Toxicitate<br>Auditivă<br>Vestibulară<br>Renală |
| Amikacină | IM sau IV | 15-30 mg/kg (1g) | Toxicitate<br>Auditivă<br>Vestibulară<br>Renală<br>Dezechilibru chimic (eletrolitic?)<br>Vertijuri |
| Etionamidă | PO | 15-20 mg/kg (1g) | Disconfort gastric<br>Hepatotoxicitate<br>Hipersensibilitate<br>Gust metalic |
| PASC(acid paraaminosalicilic) | PO | 150 mg/kg (16g) | Disconfort gastric<br>Hepatotoxicitate<br>Hipersensibilitate<br>Supraîncărcare sodică |
| Cicloserină | PO | 15-20 mg/kg (1g) | Psihoză; Convulsii<br>Depresie; Cefalee<br>Alergii cutanate<br>Interacțiune medicamentoasă |
| Ciprofloxacină | PO | 750-1000 mg/zi | Disconfort gastric<br>Vertijuri<br>Hipersensibilitate<br>Interacțiune medicamentoasă<br>Cefalee Agitație |
| Ofloxacină | PO | 600-800 mg/zi | Disconfort gastric<br>Vertijuri<br>Hipersensibilitate<br>Interacțiune medicamentoasă<br>Cefalee; Agitație |
| Levofloxacină | PO | 500 mg/zi | Disconfort gastric<br>Vertijuri<br>Hipersensibilitate<br>Interacțiune medicamentoasă<br>Cefalee; Agitație |
| Clofazimină | PO | 100-300 mg/zi | Disconfort gastric;<br>Colorația pielii;<br>Dureri abdominale severe, deteriorare gravă a organelor datorate depozitării de cristale. |

PO – per os, IM – intramuscular, IV – intravenos

## Reacțiile adverse

| Preparate | Reacții adverse majore | Reacții adverse minore |
|---|---|---|
| Izoniazida | Afectare hepatică (icter, majorarea transaminazelor, urină închisă la culoare);<br>Afectarea sistemului nervos (convulsii);<br>Neuropatie periferică; | Disconfort gastric (greață,vomă)<br>Astenie;<br>Erupții cutanate;<br>Sindrom pseudogripal;<br>Rar: sindrom pseudogută, ginecomastie (bărbați), sindrom pseudolupic. |
| Rifampicina | Afectare hepatică (icter, majorarea transaminazelor, urină închisă la culoare);<br>Anemie hemolitică;<br>Trombocitopenie;<br>Hemoragii;<br>Insuficiență renală acută;<br>Reacții anafilactice; | Colorarea fluidelororganismului(urinei scaunului, salivei, lichidului lacrimal, lentilelor moi de contact, picăturilor de transpirație) în portocaliu;<br>Disconfort digestiv (greață, vomă, pirozis, diaree, spasme intestinale - crampe);<br>Erupții cutanate;<br>Fotosensibilizare;<br>Sindrom pseudogripal; |
| Etambutol | Scăderea acuității vizuale;<br>Micşorarea câmpului vizual;<br>Modificări în percepția culorii;<br>Reacții anafilactice;<br>Halucinații;<br>Hiperuricemie; | Disconfort digestiv (anorexie, greață, vomă);<br>Erupții cutanate;Cefalee; |
| Streptomicina | Neurotoxicitate (atacă ireversibil nervii acustici şi vestibulari);<br>Nefrotoxicitate;<br>Şoc anafilactic;<br>*(reacțiile adverse sunt mai probabile la copii şi vârstnici)* | Artralgii;<br>Erupții cutanate; |
| Pirazinamida | Afectare hepatică (icter, majorarea transaminazelor, urină închisă la culoare) | Hiperemia tegumentelor;<br>Edem cutanat;<br>Artralgii;<br>Disconfort digestiv (anorexie, greață, vomă); |

# PROGRAMUL NAȚIONAL DE CONTROL AL TUBERCULOZEI

## EXAMENUL MICROSCOPIC al SPUTEI pentru depistarea *M.tuberculosis*

TB 05

Numele unitate tratament ________________________________ Data____________

Nume pacient ________________Data nașterii _____________sex______

Nr. Identificare din B.I ___________ Unitate TB aparținătoare _____________

Adresa completă ________________________________________________

Clasificarea afecțiunii: 1. Pulmonară 2. Extrapulmonară Localizare

Motiv examinare: 1. Diagnostic 2. Urmărire chimioterapie

Numărul de identificare specimen___Număr onregistrare pacient (TB-03)____________

Data colectării sputei___________ Medic ftiziopneumolog ________________

Asigurați-vă că s-a introdus unitatea TBC de care aparține pacientul, pentru urmărirea chimioterapiei

_______________________________________________________________

*REZULTATE* (se vor completa on laborator)

Laborator nr.___________________________________________________

a) Aspectul vizual al sputei: 1. Muco-purulent;
2. Spută hemoptoică;
3.Salivă

b) Examenul microscopic:

| Data | Proba | Rezultat* | Gradarea rezultatului pozitiv |
|---|---|---|---|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

Indicați: Negativ sau Pozitiv

Data ______________________________Medic / laborant____________________

# PROGRAMUL NAȚIONAL DE CONTROL AL TUBERCULOZEI

## EXAMENE BACTERIOLOGICE /*Cultură,Antibiogramă*/

TB 06

Unitate tratament_______________________ Număr de onregistrare________
Nume pacient _______________________ Data naştere____________Sex_______
Adresa completă ______________________________________
Nr. Identificare din B.I.______________________________________
Clasificarea afecțiunii: 1. Pulmonară 2.Extrapulmonară Localizare _______
Tip pacient: 1. Caz nou 2. Recidiv/recădere 3.Alte
Motiv examinare: Diagnostic Urmărire chimioterapie: 2/3 luni S luni 5/6 luni
Data inițiere tratament specific______________________________
Data colectării sputei______________________Medic ______________

## *REZULTATE*

*Aspectul vizual al sputei*: 1. Muco-purulent; 2.Spută hemoptoică; 3.Salivă

a)**Examenul microscopic**: Nr__________________

| Data | Proba | Rezultat* | Gradarearezultatuluipozitiv |
|---|---|---|---|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

*Indicați: Negativ sau Pozitiv
Data___________________Examinat de(semnătura)__________________

b) **Cultura: Nr**______________

| Data colectarii | Proba | Rezultat* | Gradare rezultat | Data rezultat |
|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |

*Indicați: Negativ sau Pozitiv
**Data**__________________**Medic**__________________________

**c) Rezultatul aprecierii sensibilității culturii Nr.**__________

| *Medicament* | *Rezistent/Sensibil* | *Medicament* | *Rezistent/Sensibil* |
|---|---|---|---|
| Izoniazidă | | ET | |
| Rifampicină | | KM | |
| Etambutol | | OF | |
| Streptomycină | | CS | |

***Data***____________________***Medic***__________________________